Aus der Frauenklinik in Marburg (Lahn)
Direktor: Prof. Dr. med. R. Buchholz

Über den Pregnandiolspiegel im Harn bei gestörten Schwangerschaften und seine Beziehung zur Lebensfähigkeit der Frucht

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität zu Marburg

vorgelegt von

Marie-Luise Waschke, geb. Wagener
aus Ranis

Marburg 1969

Kleinoffsetdruck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus der Frauenklinik in Marburg (Lahn)
Direktor: Prof. Dr. med. R. Buchholz

Über den Pregnandiolspiegel im Harn bei gestörten Schwangerschaften und seine Beziehung zur Lebensfähigkeit der Frucht

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps - Universität zu Marburg

vorgelegt von

Marie-Luise Waschke, geb. Wagener
aus Ranis

Marburg 1969

Kleinoffsetdruck: Görich & Weiershäuser, Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 2. 6. 1969
gedruckt mit Genehmigung der Fakultät
Dekan: Prof. Dr. rer. nat. P. Karlson
Referent: Prof. Dr. med. A. Würterle
Correferent: Prof. Dr. med. K. Buchholz

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I.	Einleitung	1
II.	Vorbemerkungen über:	
	1. Die Placenta als Hormonproduzent	5
	2. Stoffwechsel des Progesterons	8
III.	Untersuchungsmethode	
	a) Hydrolyse, Extraktion und Oxydation	16
	b) Erste Chromatographie	17
	c) Acetylierung und zweite Chromatographie	18
	d) Colorimetrie	18
	e) Materialien	19
IV.	Zuverlässigkeitskriterien	
	a) Die Richtigkeit	21
	b) Die Genauigkeit	22
	c) Die Empfindlichkeit und Spezifität	22
V.	Eigene Untersuchungen	24
VI.	Diskussion	57
VII.	Zusammenfassung	62
VIII.	Literaturnachweis	63

I. Einleitung:

In der Gravidität erfüllt die Placenta, ein nur für kurze Dauer angelegtes Gebilde, wichtige Aufgaben. Das hochdifferenzierte Organ hat auf dem Höhepunkt seiner anatomischen Entwicklung am Ende der Gravidität im Durchschnitt einen Durchmesser von 16 - 20 cm, eine Höhe von 1,5 - 3,5 cm und ein Gewicht von 500 g, einschließlich Eihäuten und Nabelschnur von 620 g. In ihrem anatomischen Aufbau unterscheidet man entwicklungsgeschichtlich einen fetalen und einen maternalen Gewebsanteil; hier bedeckt das Amnion die Chorionplatte nach außen, dort überzieht die Dezidua die Basalplatte. Zottenstämme mit ihren zahlreichen Aufzweigungen und Placentasepten greifen ineinander und sind mit dem intervillösen Raum zwischen beiden Platten angeordnet. Im intervillösen Raum strömt mütterliches Blut, hier kommt es in direkten Kontakt mit Chorionepithel.

Die Placenta ist der Vermittler zwischen kindlichem und mütterlichem Organismus. Hier werden die Atemgase, bedingt durch ein Druckgefälle, ausgetauscht; Diffusions- und Lösungsvorgänge, Spaltungsvorgänge ebenso wie Komplexbildungen, aber auch der Transport entgegen dem Konzentrationsgefälle als Leistung der lebenden Zelle bilden die Grundlagen zur Aufnahme lebenswichtiger Grundstoffe und Abgabe

der Stoffwechselendprodukte der Frucht. Auch für Pharmaka und Krankheitskeime besteht eine gewisse Durchlässigkeit, ebenso eine Speicherfähigkeit z.B. für Vitamine.

Es ist das große Verdienst Halbans, schon 1904 den Grundstock für die Lehre der Placenta als eines endokrinen Organs gelegt zu haben. Er leitete seine These aus klinischen Beobachtungen ab, sprach dem Chorionepithel eine innere Sekretion zu, das während der Schwangerschaft die Funktion des Ovars übernimmt, und nannte seine Stoffe "aktive Schwangerschaftssubstanzen". Noch heute ist der Kern dieser Lehre richtig, der wietgespannte Rahmen ist durch die Arbeitsergebnisse zahlreicher Forschergruppen angefüllt worden, Fragen sind jedoch noch immer offen geblieben.

Die Placenta als innersekretorisches Organ kann nicht allein für sich betrachtet werden; wie bei anderen Hormondrüsen bestehen Wechselbeziehungen zur Hypophyse und darüber hinaus sehr wahrscheinlich zum Zwischenhirn.

Zum Entstehen einer Gravidität und damit zur Ausbildung einer Placenta ist ein intaktes Zusammenspiel zwischen Hypophyse und Ovar zur Steuerung des cyclischen Geschehens im Uterus eine Voraussetzung. Die hypophysären Wirkstoffe in diesem System sind das follikelstimulierende Hormon (FSH), das zwischenzellstimulierende

Hormon (ICSH) und das luteotrope Hormon (LTH), als ihre Bildungsstätte gelten die acidophilen Zellen das Hypophysenvorderlappens. Mit diesen gonadotropen Hypophysenhormonen korrespondieren im Ovar die Oestrogene und das Progesteron. Auch in der Gravidität bleibt offensichtlich die Hypophyse nicht unwirksam, die Vergrößerung ihres Vorderlappens während dieser Zeit kann als Zeichen vermehrter Tätigkeit gewertet werden; exakte Erkenntnisse liegen darüber aber nicht vor. Insgesamt ist das Zusammenspiel von Hypophyse und Ovar wiederum der Steuerung durch das Zentralnervensystem unterstellt. Es mag hier der Hinweis genügen, daß z.B. Tumoren im Gebiet des Tuber cinereum zur Atrophie der Gonaden führen können.

Von der Placenta wissen wir heute mit Sicherheit, daß in ihr große Mengen von Progesteron, Oestrogenen und Choriongonadotropinen (HCG) gebildet werden (22) und daß die Bildung dieser Hormone in den übrigen innersekretorischen Drüsen während der Schwangerschaft quantitativ eine unbedeutende Rolle spielt.

Das wesentliche gestagene Hormon der Placenta, das Progesteron, ist einem indirekten Nachweis durch die Bestimmung seines Abbauproduktes, des Pregnandiols, im Urin schwangerer Frauen zugänglich. Aus dem Stoffwechsel des Proge-

sterons, der an anderer Stelle dargelegt ist, läßt sich diese Tatsache leicht ableiten.

Bei Präeklampsien konnte durch zahlreiche Untersuchungen nachgewiesen werden, daß der Pregnandiol-Komplex oder das freie Pregnandiol im Harn vermindert war (6, 9, 10, 11, 42, 48, 59, 65). Da für die Untersuchung des Pregnandiolgehaltes im Harn eine sehr genaue Bestimmungsmethode von A. Klopper (39) zur Verfügung steht, war es möglich, bei Frauen mit Präeklampsien laufende tägliche Bestimmungen des Pregnandiolgehaltes im Harn durchzuführen. Die Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es, an Hand solcher Pregnandiolbestimmungen nachzuweisen, ob und welche Beziehungen zwischen der Erniedrigung des Pegnandiolgehaltes im Harn und dem Zustand bzw. der Lebensfähigkeit der Frucht bestehen.

II. Für die Erörterung der in dieser Arbeit dargestellten Ergebnisse der Untersuchungen sollen einige Vorbemerkungen über die Placenta als Hormonproduzent und den Stoffwechsel des Progesterons vorausgeschickt werden.

1. Die Placenta als Hormonproduzent:

Neben der mit Sicherheit nachgewiesenen Produktion von Progesteron, Oestrogenen und Choriongonadotropin in der Placenta (22) wird immer wieder die Frage nach der placentaren Bildung von Nebennierenrindenhormonen, ACTH, Androgenen, thyreotropem Hormon und Wachstumshormon diskutiert (49). Endgültige Aussagen hierüber sind einstweilen noch nicht möglich.

Mit dem von Allen und Doisy (1) 1923 veröffentlichten ersten brauchbaren Test zum Nachweis von Oestrogenen begann in der Folgezeit eine intensive Erforschung dieser Hormongruppe. Dieser Test gründet sich auf die Beobachtung, daß bei kastrierten Ratten und Mäusen nach Oestrogeninjektion Verhornungserscheinungen am Vaginalepithel auftraten, die bei Nagern natürlicherweise zur Brunst zu finden sind (61).

Die in den nächsten Jahren isolierten Hormone Oestron, Oestradiol und Oestriol sind

heute als die drei klassischen Oestrogene bekannt. Oestron wurde 1929 als kristalline, oestrogen wirksame Substanz von Doisy und Mitt. (24) und wenig später von Butenandt (12) isoliert. Die Strukturformel wurde anschließend von Butenandt (13), Thayer (62) und Marrian (47) ermittelt. Schwenk und Mitt. (55) gelang 1933 die Darstellung des 17β-Oestradiols und Marrian (45) 1939 die Reindarstellung des Oestriols. Butenandt und Mitt. (17) konnten kurze Zeit später die Strukturformel aufklären.

Inzwischen wurden 18 verschiedene oestrogen wirksame Substanzen isoliert, die aber mit großer Wahrscheinlichkeit als Metaboliten des Oestrons und/oder des 17β-Oestradiols betrachtet werden müssen.

Außerhalb der Placenta werden Oestrogene von Ovar (8), Testis (29) und Nebennierenrinde (30) gebildet. Die Wirkung der Oestrogene ist vielfältig. Sie ist nicht nur an den Sexualorganen, insbesondere im Verlauf des Cyclus und in der Gravidität, sondern auch in extragenitalen Bereichen z.B. an Stoffwechsel- und Wachstumsvorgängen abzulesen. Durch die Arbeiten von Heusghem (32) sowie Koch und Mitt. (40) wurde die große Rolle der Leber und des Fettgewebes im Stoffwechsel der Oestrogene offenbar. Vorwiegend in der Leber werden die

Oestrogene an Schwefel- und/oder Glucuronsäure gekoppelt und gelangen, somit löslich geworden (20, 51), durch den Harn und über die Galle durch die Faeces (7) zur Ausscheidung.

Als erster machte Aschheim 1927 (5) auf den hohen Gonadotropingehalt der Placenta aufmerksam. Durch Kido (38) und Steward (60) sowie Jones und Mitt. (35) wurde die placentare Herkunft des während der Schwangerschaft gebildeten Gonadotropins bewiesen. Erstere konnten durch Implantation von menschlichem chorialem Gewebe in die vordere Augenkammer von Kaninchen Follikelreifung, Entstehung von Blutfollikeln und Corpus-luteum-Bildung nachweisen. Jones und Mitt. zeigten die Fähigkeit einer Chorionzotten-Reinkultur zur Synthetisierung von Gonadotropin. Die Decidua fällt als Produktionsstätte wohl aus, da von den Langhans-Zellen zu ihr ein deutliches Gefälle besteht.

Im Serum der normalen Schwangeren fanden H. und M. Hinglais (33) einen durchschnittlichen Gonadotropingehalt von 15 000 IE im ersten Graviditätsdrittel mit einem Maximum von 90-120 000 IE im 2. Monat. Anschließend fällt der Gonadotropinspiegel rasch ab und hält sich bis zum Ende der Gravidität bei Werten um 20 - 30 000 IE. Durch das mütterliche Blut gelangt das Gonadotropin praktisch in alle

Organe und läßt sich selbst im Fetus nachweisen (43, 44). Über die Strukturformel und den Stoffwechsel des Gonadotropins ist nur wenig bekannt. Bisher weiß man lediglich, daß es sich um Glucoproteide handelt. Nur relativ geringe Mengen des im Blut kreisenden HCG gehen in den Harn über: Die höchsten Werte gibt Salvatierra mit 7,7% an (53). Über den Verbleib des Restes von über 90% besteht noch völlige Unklarheit.

2. Stoffwechsel des Progesterons:

Die physiologischen Wirkungen des Gelbkörperhormons wurden zuerst 1902 durch Untersuchungen von L. Fraenkel (27) aufgezeigt. Er entfernte bei Kaninchen kurz nach der Befruchtung das frische Corpus luteum und stellte fest, daß dadurch die Nidation des Eies und somit eine Schwangerschaft ausbleibt. Corner (21) konnte diese Ergebnisse 1928 bestätigen.

Marrian (46) und Butenandt (14) isolierten 1929 und 1930 zum erstenmal aus Schwangerenharn in sehr geringen Mengen einen physiologisch unwirksamen Stoff, Das Pregnandiol, dessen Konstitution ($C_{21}H_{30}O_2$) 1931 von Butenandt (15) ermittelt werden konnte. Verschiedene Arbeitskreise (2, 18, 31, 58) fanden 1934 etwa gleichzeitig in Gelbkörperextrakten eine weitere Verbindung mit 21 C-Atomen, die die

physiologische Wirkung des Gelbkörperhormons zeigte: Das Progesteron. Die Struktur wurde noch im gleichen Jahre durch die Darstellung aus Stigmasterin (19, 25) und Pregnandiol (16) aufgeklärt. Ein anderer gangbarer Weg der Darstellung wurde von Dirscherl und Hanusch (23) 1938 aufgezeigt: Dabei wurde das aus Cholesterin leicht erhältliche Cholestenon der Oxydation unterworfen und so die Seitenkette an verschiedenen Stellen abgesprengt. Neben Progesteron entsteht dabei das Androstendion, ein androgenes Hormon. Für die Darstellung des Progesteron auf diesem Wege können als Ausgangsmaterial auch andere Sterine verwendet werden, sofern sie sich vom Cholesterin lediglich in der Seitenkette unterscheiden.

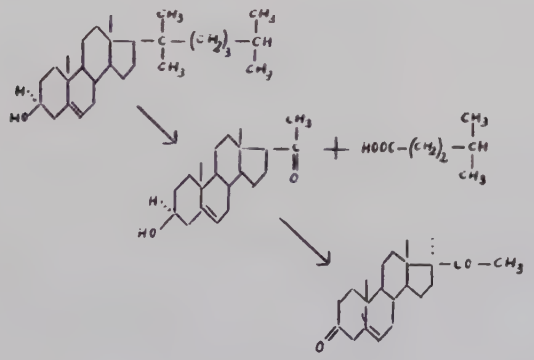


Abb. 1: Bildung von Progesteron aus Cholesterin

Im Laufe der Zeit wurden eine große Anzahl verwandter Substanzen gefunden, die eine mehr oder weniger große Progesteron-Wirkung zeigen, sich aber von diesem zum Teil in der Seitenkette, zum Teil im Ringsystem unterscheiden. Es liegt jedoch nahe, daß es sich bei den meisten dieser Substanzen um Metaboliten des Progesterons handelt. Allerdings rechnet Zander (67) das Isomerengemisch aus Δ^4-3-Ketopregnen-20α-ol und Δ^4-3-Ketoprenen-20β-ol, das durch ihn und seine Mitt. (68) identifiziert wurde, zu den natürlichen Gestagenen mit geringerer Aktivität als Progesteron. Er nimmt für beide Gestagene die Möglichkeit der Oxyreduktion an.

In den menschlichen Organen und Körperflüssigkeiten wurden mit chemischer Methodik folgende Progesteronmengen gemessen (3):

	49,4 µg	in einem Graafschen Follikel kurz vor der Ovulation
26,0 -	56,0 µg	im Schwangerschaftsgelbkörper des 2. - 3. Monats
6,0 -	10,4 µg	im Gelbkörper am Ende der Schwangerschaft
51,6 u.	61,9 µg	in der Placenta des 2. - 3. Monats
17,0 -	21,0 µg	in Corpus-luteum-Cysten entsprechend dem 2. - 3. Graviditätsmonat

7,4 µg	in Follikelcysten
1,58 µg/g	im Tumorgewebe des Chorionepithelioms
0,2 - 0,5 µg/g	während der Gelbkörperphase im Fettgewebe der Frau
0,3 - 4,4 µg/g	während der Gravidität im Fettgewebe der Frau
nicht meßbar	während der Menopause im Fettgewebe der Frau.

Als Bildungsstätten sind der reife Graafsche Follikel 2 Tage vor der Ovulation und der Gelbkörper sowie die Placenta bekannt (36). In Tierversuchen (52) wurde verschiedentlich eine Darstellung von Pregnenolon aus Cholesterin und dessen Umwandlung in Progesteron durch die Nebennierenrinde gezeigt. Ob diese Bildungsmöglichkeit für den Menschen normalerweise zutrifft, kann vorläufig noch nicht eindeutig beantwortet werden.

Plotz (50) berichtet über Versuche mit radioaktiv markiertem Progesteron. Danach wird das Hormon schnell aus der Blutbahn eliminiert, wobei der weitaus größte Teil in das Gewebe diffundiert. Für die Verteilung im Gewebe ist die Fettlöslichkeit und das Bindungsvermögen an Proteine entscheidend. Der Hauptteil der eiweißgebundenen Aktivität findet sich in der α-Globulin- und der Albumin-Fraktion.

Die Inaktivierung des Hormons findet in der

Leber statt (54). Andere Organe spielen hierbei eine untergeordnete Rolle. So zeigten Kochakian und Mitt. 1944 eine Inaktivierung von Progesteron nach dessen Implantation in die Niere (41), und Forbes und Mtt. bewiesen diesen Vorgang beim Rhesus-Affen und beim Kaninchen (26). Ob dies für den Menschen in gleicher Weise zutrifft, ist bisher nicht sicher.

Der Abbau des Progesterons führt in der Hauptsache zum Pregnandiol. Der Ort der Umwandlung ist nicht bekannt.

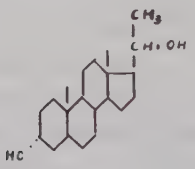


Abb. 2: Strukturformel des Pregnandiols

Ammon (4) zeigt in zwei Übersichtstafeln die bisher bekannten Umwandlungsprodukte in vivo et in vitro. Wichtig sind darin neben dem Abbau zu Pregnandiol die Verbindungen zu den Corticoiden und den Androgenen.

Gallagher (28) führte Frauen intravenös und intramuskulär radioaktiv markiertes Progesteron zu und fand ein Drittel der Aktivität im Harn wieder. Im Tierversuch fanden Shen und Mitt. (56) nach oraler Gabe (Magensonde)

15% der Aktivität in der Atemluft, 30% im Harn und 55% in den Faeces, bei Fisteltieren 60% in der Galle und nach Unterbindung des Gallenganges 80% im Harn.

Das im Harn gefundene Ausscheidungsprodukt stellt einen Komplex von Glucuroniden dar, in welchem mengenmäßig das Pregnan-3α,20α-diol weit überwiegt. Es liegt als Natriumsalz des Pregnandiol-Glucuronides vor (63). Pregnandiol wird bei der Frau normalerweise ausgeschieden, wenn Gelbkörper oder Placenta vorliegen und also Progesteron gebildet wird. Entsprechend der steigenden Progesteronproduktion im Verlauf der 2. Cyclushälfte (64) und der Gravidität (37) wurde vielfach eine parallel ansteigende Pregnandiolausscheidung im Harn gefunden.

In der 1. Hälfte der Gravidität finden sich inter- und intraindividuelle Streuungen in der Pregnandiolausscheidung, weniger dagegen in der 2. Hälfte der Schwangerschaft. Im Verlaufe der Gravidität ergibt sich bei gleichbleibender Progesteronkonzentration in der Placenta die Zunahme in der Gesamtausscheidung an Pregnandiol im Harn aus dem zunehmenden Placentargewicht bzw. der steigenden Zellzahl in der Placenta (36).

Bei Präeklampsien ist der Pregnandiol-Komplex oder das freie Pregnandiol im Harn vermindert.

Dies konnten 1938 Brown (9), Smith (59) und Weil (65) als Erstuntersucher zeigen und als Nachuntersucher Bochman (6), Lloyd (42), Burthihault (11), Bruns (10) und Pavlatos (48) bestätigen. Zweifel an der Auswertbarkeit solcher Befunde äußerten H. und I. Simmer (57). Sie untersuchten Progesteron im peripheren Venenblut bei Frauen mit Präeklampsien, da ihnen ein Rückschluß von der Pregnandiolausscheidung im Harn auf den tatsächlichen Progesteronspiegel aus folgenden Gründen zu unsicher schien: 1. weil die Möglichkeit nicht ausgeschlossen werden kann, daß andere C_{21}-Steroide als Muttersubstanzen für die Pregnandiolbildung in Frage kommen, 2. wegen der relativ geringen Umwandlungsquote von maximal 25% und 3. weil im Pregnandiol-Komplex etwa 20% andere Pregnanderivate mitbestimmt werden. Bei ihren Untersuchungen fanden sie keine sichere Beziehung zwischen Präeklampsien verschiedener Schweregrade und einer Erniedrigung des Progesteronspiegels.

Wechselbeziehungen zwischen maternalem und fetalem Endokrinium sind in der Literatur vielfach beschrieben worden. 1943 ermittelte Hoffmann mit biologischer Methodik Gestagene in der fetalen Nebennierenrinde. An Hand seiner Untersuchungen an Neugeborenen schloß er, daß die in der ersten Phase des postnatalen Lebens

anhaltende Progesteronausscheidung auf eine hohe endogene Progesteronbildung zurückgeführt werden muß, als deren Bildungsstätte die Nebennierenrinde in Frage kommt (34).

1962 berichtete Zander über die Möglichkeit, daß Progesteron nach Passage der Placenta im Fetus im Sinne einer Reduktion metabolisiert werden und nach Reflux in der Placenta neuerlich eine Umwandlung in aktivere Formen durch Oxydation erfahren könne (69).

1967 legte Zander (70) ein inzwischen erweitertes Schema des Stoffwechsels des placentaren Progesterons im Fetus vor. Danach gelangt Progesteron über die Nabelvene in den Fetus. Dort erfährt es eine Umwandlung in mehrere Metaboliten: 20α-Hydroxy-pregn-4-en-3-on, 20β-Hydroxy-pregn-4-en-3-on, Pregnandiol, 17α-Hydroxy-progesteron. Die Umwandlungsprodukte gelangen z.T. wieder durch die Nabelarterie in die Placenta. Dort stehen sie für eventuelle weitere Umwandlungen zur Verfügung. In veränderter oder auch unveränderter Form können sie über die Placentabarriere und den Uterus in den mütterlichen Organismus gelangen. Ebenso besteht die Möglichkeit, daß sie über die Nabelvene erneut den Weg in den Fetus nehmen.

III. Untersuchungsmethode:

Die erste brauchbare, von Venning angewandte Methode zur Messung des Pregnandiols bestand in einer gravimetrischen Ermittlung des Natrium-Pregnandiol-Glucuronides. Astwood und Jones maßen das Pregnandiol nach saurer Hydrolyse und Reinigung durch fraktionierte Ausfällung ebenfalls gravimetrisch. Talbot verbesserte die Methode durch colorimetrische Auswertung eines gelben Schwefelsäure- Pregnandiol-Komplexes. Eine optimale Reinigung des Pregnandiol-Komplexes wurde durch die Einführung der Chromatographie bewirkt.

Die Untersuchungen der vorliegenden Arbeit wurden mit der z.Z. genauesten Methode durchgeführt, die von A. Klopper, Eileen A. Michie und J. B. Brown erarbeitet wurde (39) und die nachstehend dargelegt wird.

a) Hydrolyse, Extraktion und Oxydation:

1/20 des gesamten 24-Std.-Harnes wird mit aqua dest. auf 150 ml aufgefüllt, mit 50 ml Toluol überschichtet und mit einer Glasperle zur Vermeidung des Siedeverzuges versehen in einem 500-ml-Rundkolben am Rückflußkühler zum Sieden gebracht. Nach Zusatz von 16 ml konzentrierter HCl wird das Gemisch 10 Min. lang gekocht und anschließend sofort unter fließendem Wasser abgekühlt. Die nächsten Schritte dienen der möglichst vollständigen Extraktion des Preg-

nandiols. Das Gemisch wird 3 Min. im Scheidetrichter geschüttelt, wobei Pregnandiol in die Phase des organischen Lösungsmittels überwechselt. Nach Absetzen wird die wäßrige Phase erneut 3 Min. mit 50 ml Toluol geschüttelt. Beide Toluolphasen werden nach restloser Entfernung der wäßrigen Phase zusammen 2 Min. mit 25 ml einer 25%igen Lösung von NaCl in n-NaOH geschüttelt. Danach scheidet sich aus der Emulsion eine wäßrige Phase mit trübem Niederschlag ab, die ebenfalls verworfen wird. Zuletzt wird die so gereinigte Toluolphase 10 Min. mit 50 ml einer frisch zubereiteten 4%igen Lösung von $KMnO_4$ in n-NaOH geschüttelt und - nach Ablassen der Permanganat-Phase - bis zum völligen Verschwinden der Permanganatfärbung 4-5 mal mit je 50 ml aqua dest. gewaschen, durch ein Faltenfilter (Whatman Nr. 1) in einen Kolben geschickt, auf ca. 10 ml eingedampft und auf Zimmertemperatur abgekühlt.

b) Erste Chromatographie:

In eine Chromatographiesäule werden 3 g standardisiertes Aluminiumoxyd mit Benzol luftblasenfrei eingeschwemmt und mit einer ca. 5 mm dicken Seesandschicht überdeckt. Hierauf werden das Toluolkonzentrat und ein evtl. im Kolben verbliebener Rest, der mit wenigen ml Benzol ausgespült wird, gegeben. Eluiert wird nacheinander mit 18 ml einer 0,8%igen Lösung von Aethanol in Benzol und mit 16 ml einer

3%igen Lösung von Aethanol in Benzol, wobei beide Eluentien die Säule mit einer Geschwindigkeit von etwa 20 gtt./Min. durchlaufen sollen. Das 1. Eluat enthält nur Verunreinigungen und wird verworfen. Im 2. befindet sich das Pregnandiol; es wird in einem Schliffröhrchen gesammelt und unter Stickstoffatmosphäre abgedampft.

c) Acetylierung und zweite Chromatographie:

Der weiße Pregnandiol-Rückstand wird in 2 ml Benzol gelöst, mit 2 ml Acetylchlorid versetzt und für eine Stunde im locker zugestöpselten Schliffröhrchen bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Die Lösung wird danach mit 25 ml Petrolaether in einen Scheidetrichter überführt und nacheinander mit 50 ml aqua dest., 25 ml einer 8%igen Na_2CO_3-Lösung und 2 mal mit 25 ml aqua dest. gewaschen. Nach vollständiger Entfernung des Wassers wird die Lösung auf eine wie zuvor präparierte Säule gegeben, bei der diesmal das Aluminiumoxyd mit Petrolaether eingeschwemmt worden ist. Anschließend wird das Pregnandiol-Diacetat mit 16 ml Benzol eluiert und in einem Schliffröhrchen gesammelt. Die Lösung wird bis zur Trockene abgedampft und 1 Std. lang im Exsiccator nachgetrocknet.

d) Colorimetrie:

Zum Trockenrückstand werden 10 ml einer 0,1%igen Lösung von Natriumsulfit in konzentrierter

Schwefelsäure gegeben. Das Gemisch wird fest verschlossen, gut durchgeschüttelt und für 17 Std. im Wasserbad bei 25° C inkubiert. Die Farbdichte des Gemisches wird gegen einen Schwefelsäure-Leerwert im Photometer in einer 1-cm-Cuvette bei 420 mμ gemessen.

Der Pregnandiol-Diacetat-Gehalt wird an einer Eichkurve abgelesen. Den tatsächlichen Pregnandiol-Gehalt erhält man durch Multiplikation mit dem Faktor 0,8, der sich aus dem Verhältnis der Molekulargewichte beider Stoffe ergibt.

e) Materialien:

Toluol p.a.

konz. HCl p.a.

25%iges NaCl in n-NaOH:

4%iges $KMnO_4$ in n-NaOH:

Beide Lösungen wurden aus p.a.-Grundsubstanzen hergestellt.

Acetylchlorid p.a.

$CaCl_2$ p.a.

Petrolaether, Siedepunkt 40 - 60° C, p.a.:

Benzol p.a.:

Beide Substanzen wurden über einer Widmar-Kolonne 2 mal destilliert und vor ihrer Verwendung als Eluens mit Wasser gesättigt.

Aethanol absolut, aldehydfrei:

96%iger Aethylalkohol wurde am Rückflußkühler über Natronlauge in Plättchenform 5 Std. gekocht und anschließend 2 mal destilliert, in kleine Portionen abgefüllt und gut verschlossen bei + 4° C aufbewahrt

0,1%iges Na_2SO_3 in konz. Schwefelsäure:

8%iges Na_2CO_3:

Beide Lösungen wurden aus p.a.-Grundsubstanzen hergestellt.

Aluminiumoxyd:

Durch Zusatz von aqua dest. wurde Aluminiumoxyd auf die Aktivitätsstufe II - III nach Brockmann gebracht.

Chromatographiesäulen:

Fassungsvermögen von 40 ml, Ø 13 mm, Verschluß der Säule nach unten durch Glasfritte der Porengröße G 4.

PVC-Flaschen:

In ihnen wird der gesammelte Harn ohne Zusatz bei -20^0 C bis zur Analyse aufbewahrt.

Photometer:

Spektralphotometer Zeiss PMQ II.

Pregnandioldiacetat als Testsubstanz:

Firma Schering AG Berlin.

IV. Zuverlässigkeitskriterien:

Die Zuverlässigkeit einer Methode ergibt sich aus dem Nachweis ihrer Richtigkeit, Genauigkeit, Empfindlichkeit und Spezifität. Für die oben beschriebene Methode wurden die Zuverlässigkeitskriterien von Klopper, Michie und Brown (39) untersucht und in ausreichendem Maße als erfüllt befunden.

a) Die Richtigkeit:

Die Richtigkeit der Methode und der eigenen quantitativen Arbeitsweise wurde durch eine Reihe von Wiederfindungsversuchen geprüft. Dabei wurden dem Harn nach der Hydrolyse bei insgesamt 25 Proben 5 mal 376 mg, 2 mal 250 mg, 6 mal 200 mg, 7 mal 150 mg und 5 mal 100 mg Pregnandioldiacetat zugesetzt. Als Testsubstanz wurde reines Pregnandioldiacetat der Firma Schering AG Berlin verwendet. Für die Standardlösungen der verschiedenen Konzentrationen wurde Aethanol als Lösungsmittel verwandt. Da das Pregnandiol im Harn in Form verschiedener Konjugate vorliegt, ist ein Zusatz des freien Pregnandiols bzw. des Pregnandioldiacetats vor der Hydrolyse nicht sinnvoll.

Die prozentual wiedergefundenen Mengen der eigenen Untersuchungen liegen etwa in der gleichen Bereichen, wie Klopper, Michie und Brown sie bei ihren Versuchen gefunden haben. Die prozentuale Standardabweichung wurde nach den

Formeln: $\sqrt{\frac{\Sigma x^2}{n} - \bar{x}^2} = G_{St}$ $\quad C = 100 \cdot \frac{G_{St}}{M}$
statistisch berechnet und in die Tabelle über die Wiederfindungsversuche aufgenommen.

Tab. 1: Eigene Wiederfindungsergebnisse

Anzahl der Bestimmungen	Zugesetzte Menge in mg	Wiedergefundene Menge an Pregnandioldiacetat in %	Standardabweichung in %
5	376	96,6	
2	250	96,7	
6	200	110,6	± 9,6
7	150	103,7	
5	100	105,9	

b) Die Genauigkeit:

Zur Prüfung der Genauigkeit wurden Doppelbestimmungen gleicher Harnportionen durchgeführt. 20 Proben wurden untersucht und nach der Formel von Snedicor statistisch ausgewertet:

$Sd = \sqrt{\frac{S(d)^2}{2N}}$

Tab. 2: Ergebnisse der Doppelbestimmungen

Anzahl der Doppelbestimmungen	Konzentrationsbereich in mg/die	Standardabweichung	
		mg/die	%
20	10 - 60	± 1,96	± 4,5

c) Die Empfindlichkeit und Spezifität:

Hierzu wurde auf eigene Untersuchungen ver-

zichtet. Klopper, Michie und Brown legten Proben ihrer Routineuntersuchungen Dr. Lars-Olaf Plantin am " Konung Gustaf V's Research Institute " in Stockholm vor. Bei der Prüfung ergab sich die volle Übereinstimmung mit reinem Pregnandioldiacetat und einem veröffentlichten Spektrum von Pregnandioldiacetat (Dobriner, Katzenellenbogen und Jones 1953).

V. Eigene Untersuchungen:

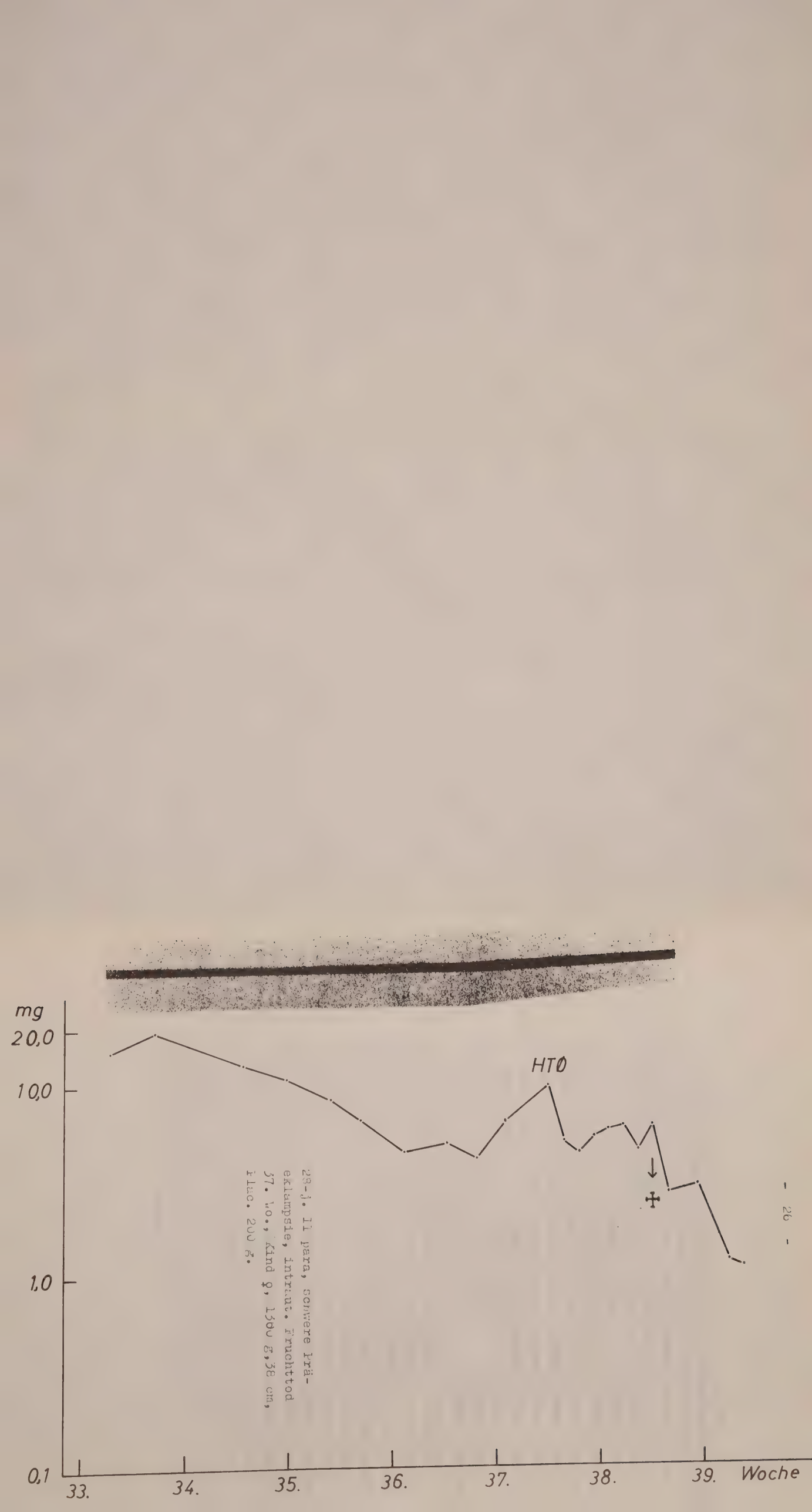
Bei der Bearbeitung des Krankengutes wurde folgendermaßen vorgegangen: Nach Aufnahme und Diagnosestellung aus den klinischen Daten wurden die Patientinnen und das Pflegepersonal über die Technik des Harnsammelns unterrichtet. Der Harn wurde in 24-Std.-Portionen während des Klinikaufenthaltes gesammelt und in PVC-Flaschen bei -20° C ohne besondere Zusätze bis zur Aufarbeitung aufbewahrt.

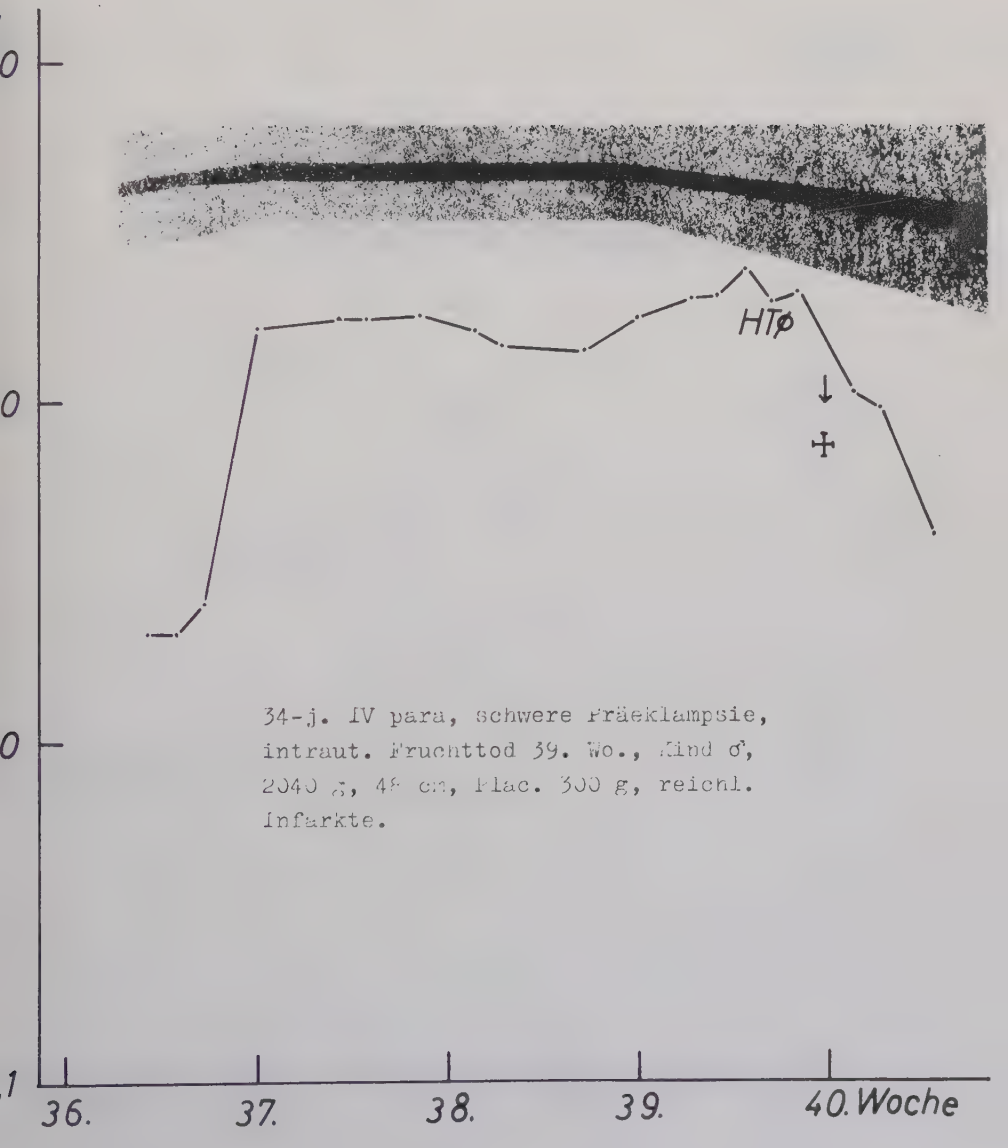
Bei dem bearbeiteten Krankengut handelt es sich um insgesamt 20 Fälle. Davon gehören 11 Fälle - hierunter 1 Zwillingsschwangerschaft - zu den schweren Präeklampsien und 1 Fall - ebenfalls eine Zwillingsschwangerschaft - zu den leichten Präeklampsien. Bei 7 Fällen kam es aus verschiedenen anderen Ursachen zum intrauterinen Fruchttod, in 1 Fall lag eine fortgeschrittene sekundäre Abdominalgravidität mit abgestorbener Frucht vor.

In Tabelle 3 (Seite 25) sind alle Fälle mit den klinischen Daten in einer Übersicht zusammengefaßt. Die Kurven 1 - 20 (Seiten 26 - 45) geben den Verlauf der Pregnandiolausscheidung für die Zeit der Untersuchung wieder. In diesen Verlaufskurven sind auch die Streubreiten des Pregnandiolspiegels bei normalen Schwangerschaften eingezeichnet; sie sind außerdem aus Tabelle 4 (Seite 56) zu entnehmen.

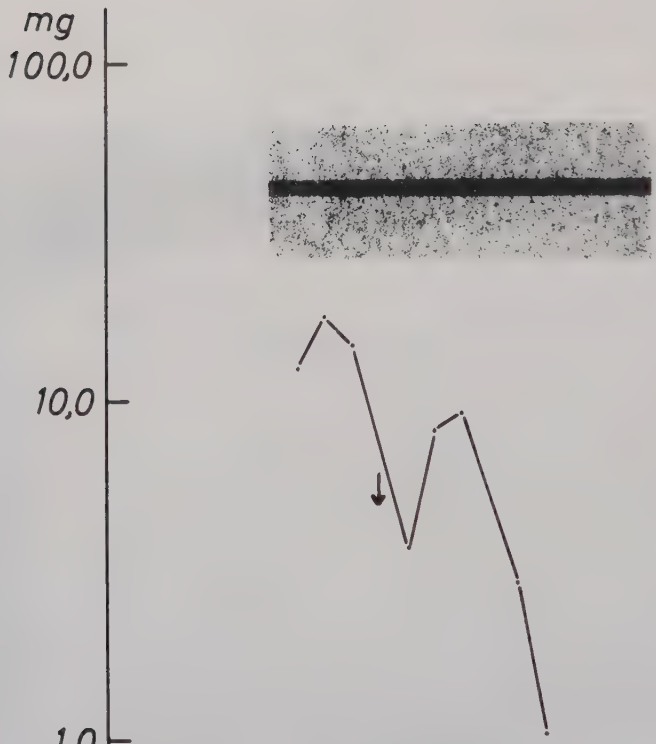
Tab. 3 Zusammenstellung aller Fälle mit klinischen Daten

Fall	Journ.Nr.	Diagn.	Alter/ Para	RR	Eiw. %oNeb.	Oedeme	Partus-tag	Frucht Gr/cm Gw/g	Placenta Gw/g	HT ø	Schwangerschaftswoche Mittelwerte der im angegebenen Zeitraum durchgeführten Bestimmungen 20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43
1 E.W.	59/61		28/II	170/120	1	+++	265	♀ ♂ 38/1300	200	258.														17,2	13,8	8,1	4,5	6,9	4,9					
2 M.K.	809/61		34/IV	210/130	6	+++	274	♀ ♂ 48/2040	300/Infarkte	272.																	3,3	17,2	15,1	20,5				
3 M.H.	220/61		34/II	235/180	7	+	227	♀ 40/1240	450/Infarkte	-													12,5	9,3										
4 R.K.	927/61		39/IV	190/125	11	+	238	♂ 46/2000	520	-												12,1	17,8	24,6	12,8									
5 M.G.	150/61	Schwere	26/II	145/100	12	+++	245	♀ 45/2220 ♀ 41/1400	900	-															22,1	36,0								
6 H.H.	226/61	präek-	30/III	165/90	10	+++	241	pp ♀ ♂ 46/2400	420/Infarkte	-																				33,2				
7 E.R.	931/61	lampsie	39/I	170/110	4	+++	258	♂ 41/1370	300	-																		17,0						
8 E.D.	213/61		20/I	150/120	1	+	279	♂ 53/4130	680	-																			34,6	47,0				
9 E.M.	386/61		21/I	180/115	8	+	284	♂ 50/3350	620	-																					41,0			
10 L.K.	289/62		19/I	140/110	7	+	222	♀ ♀ 40/1200	200	207									11,1	9,4	6,0	4,9	2,1											
11 A.H.	396/62		30/II	170/110	1	+++	278	♀ ♀ 49/2100	300	-																					8,9			
12 B.M.	750a/61	Leichte präek-lampsie	19/I	140/100	1	(+)	269	♀ 50/2770 ♀ 46/2310	1410	-																	65,0	53,0	59,0	19,5				
13 E.U.	1520/61	Intra-	21/I	135/95	1	-	236	♀ ♀ 39/ ?	regress.verând.	-														12,3	11,2									
14 E.P.	1355/61	uteriner	41/I	140/90	-	-	243	♀ ♂ 45/2300	390	-																29,9								
15 A.W.	1141/61	Frucht-	27/II	120/85	-	(+)	284	♀ ♀ 48/2400	500/Infarkte	-																						14,9		
16 A.B.	304/62	tod ver-	39/III	120/70	-	+	223	♀ ♀ 30/700	250	-													11,0											
17 A.H.	585/62	schiede-	32/III	120/60	-	-	156	pp ♀ ♀ 30/550	270	-	19,5	13,9	13,2	21,0																				
18 K.M.	426/62	ner Ur-	35/VII	110/85	-	-	315	♀ ♀ 52/3060	Plac.cerv.incr.	-																								
19 M.R.	505/62	sachen	28/III	140/75	1	-	243	♀ ♀ 42/1210	260	-													12,8	13,2										32,0
20 E.S.	56/62	EU	44/IV	140/95	-	-	293	♀ ♀ 48/3040	im Fruchtsack nicht vermeßbar	-																					6,8	5,5	2,4	

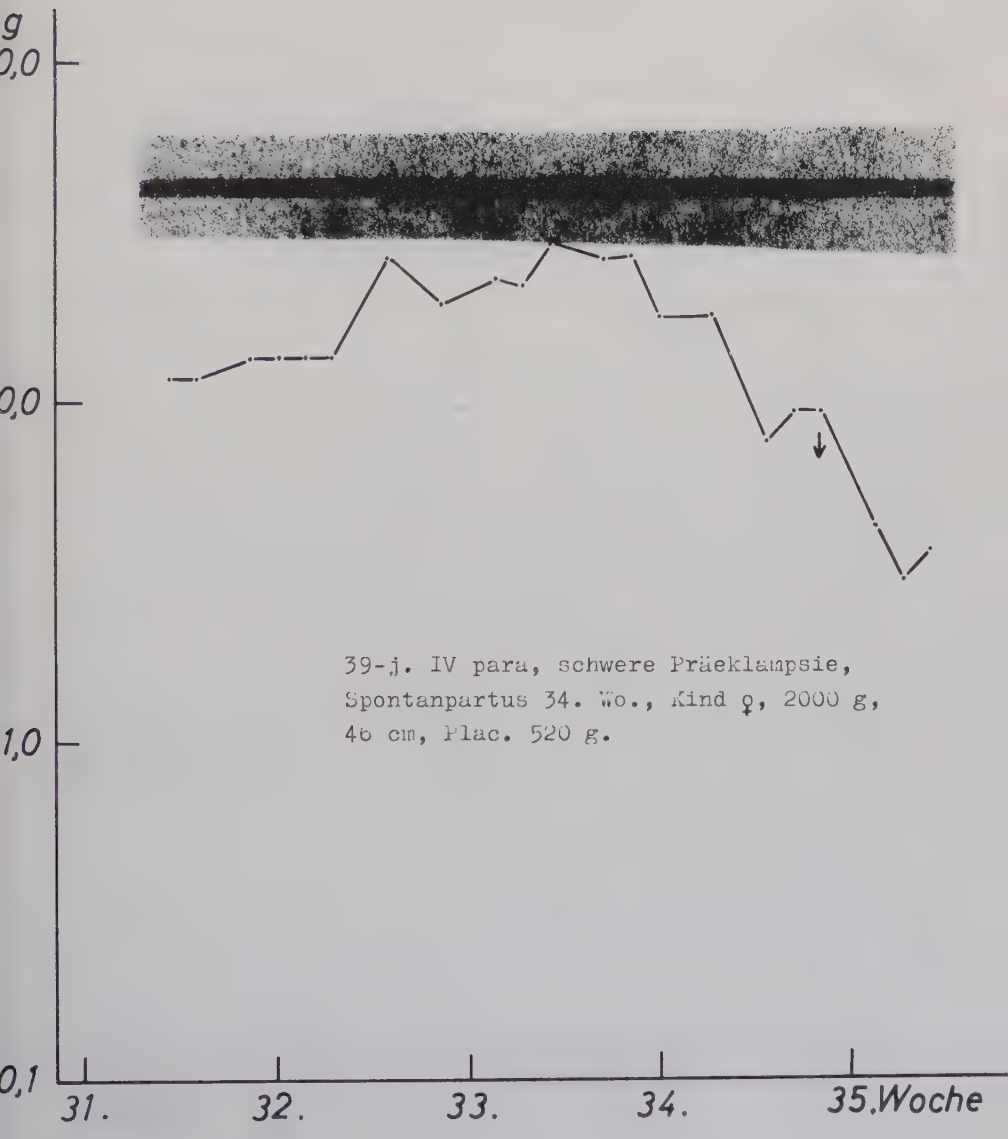

mg
20,0
10,0
1,0
0,1
HTØ
29-j. II para, schwere prä-
eklampsie, intraut. Fruchttod
37. Wo., Kind ♀, 1500 g, 38 cm,
Plac. 200 g.
33.
34.
35.
36.
37.
38.
39.
Woche



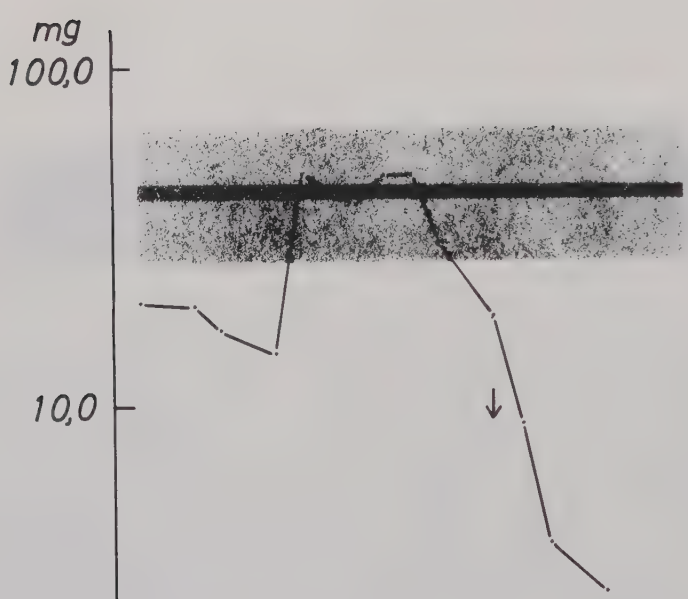
34-j. IV para, schwere Präeklampsie, intraut. Fruchttod 39. Wo., Kind ♂, 2040 g, 48 cm, Plac. 300 g, reichl. Infarkte.



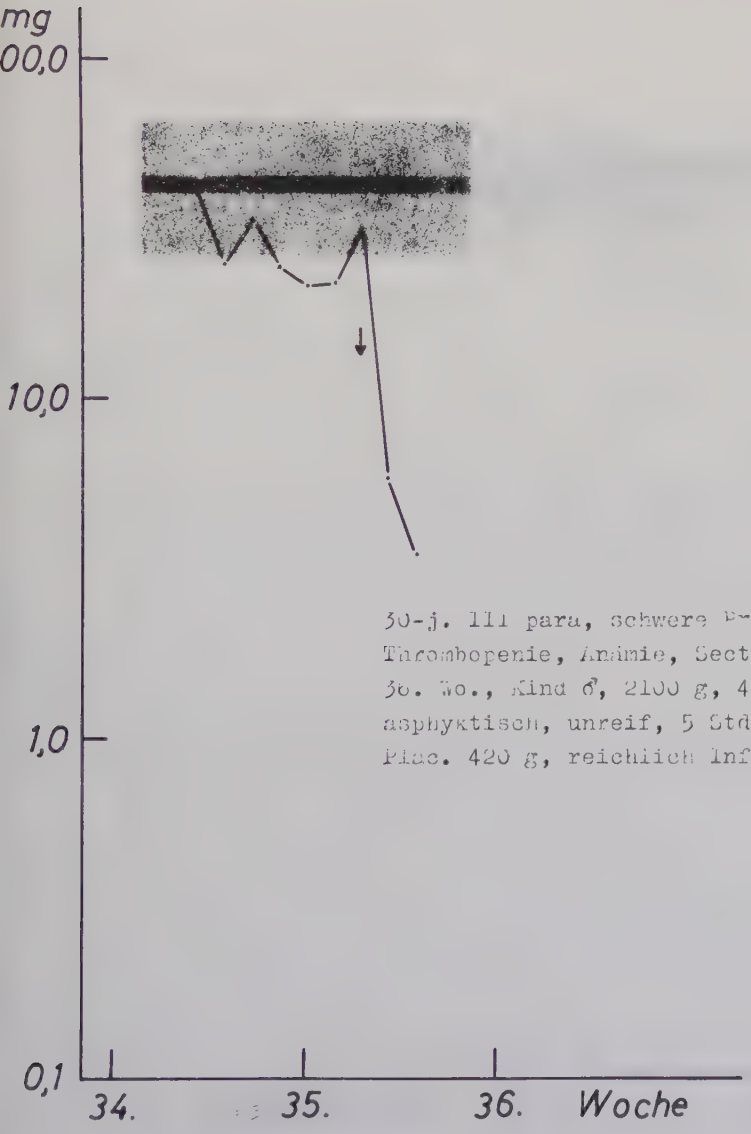
34-j. II para, schwere Präeklampsie, Spontanpartus 33. Wo., Kind ♀, 1240 g, 40 cm, unreif, lebensfrisch, Plac. 450 g, vereinzelt Infarkte.



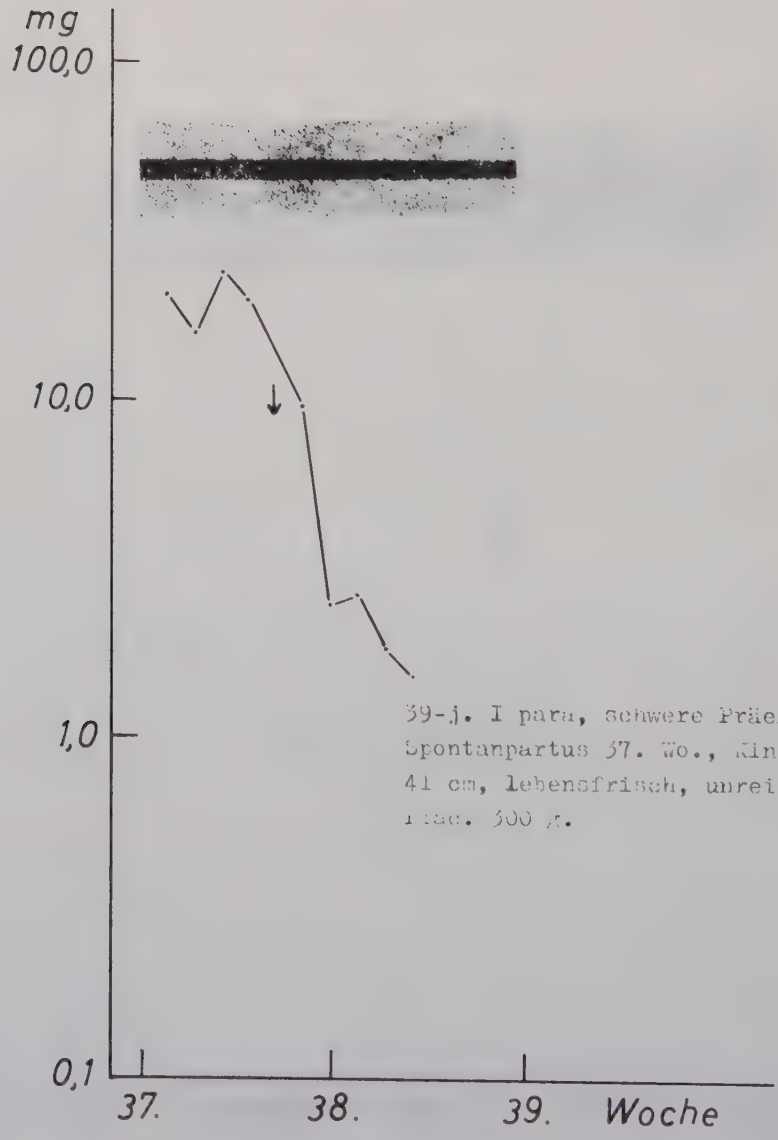
39-j. IV para, schwere Präeklampsie, Spontanpartus 34. Wo., Kind ♀, 2000 g, 46 cm, Plac. 520 g.



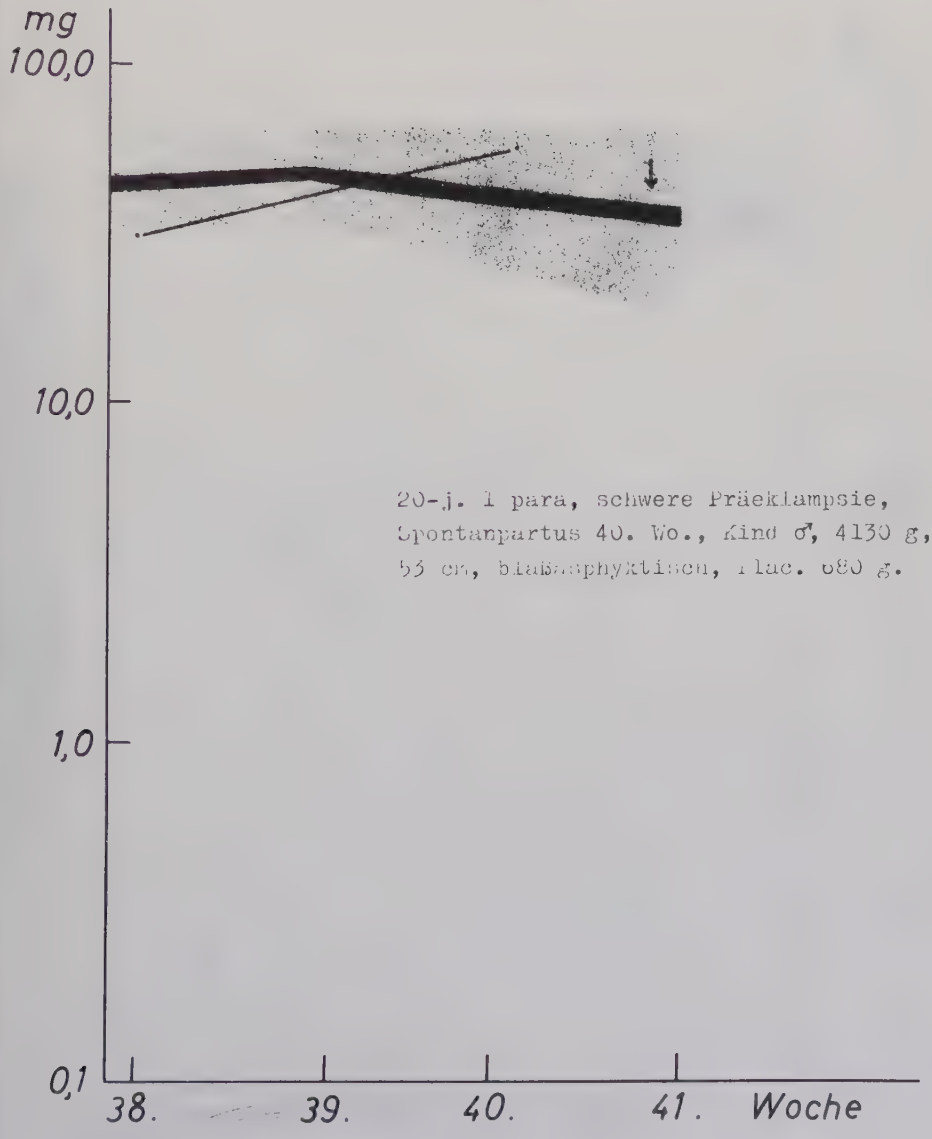
26-j. II para, schwere Präeklampsie, Spontanpartus 35. Wo., Gemini: ♀, 2220 g, 45 cm, ♀, 1400 g, 41 cm, beide Kinder unreif und lebensfrisch, Plac. 900 g.



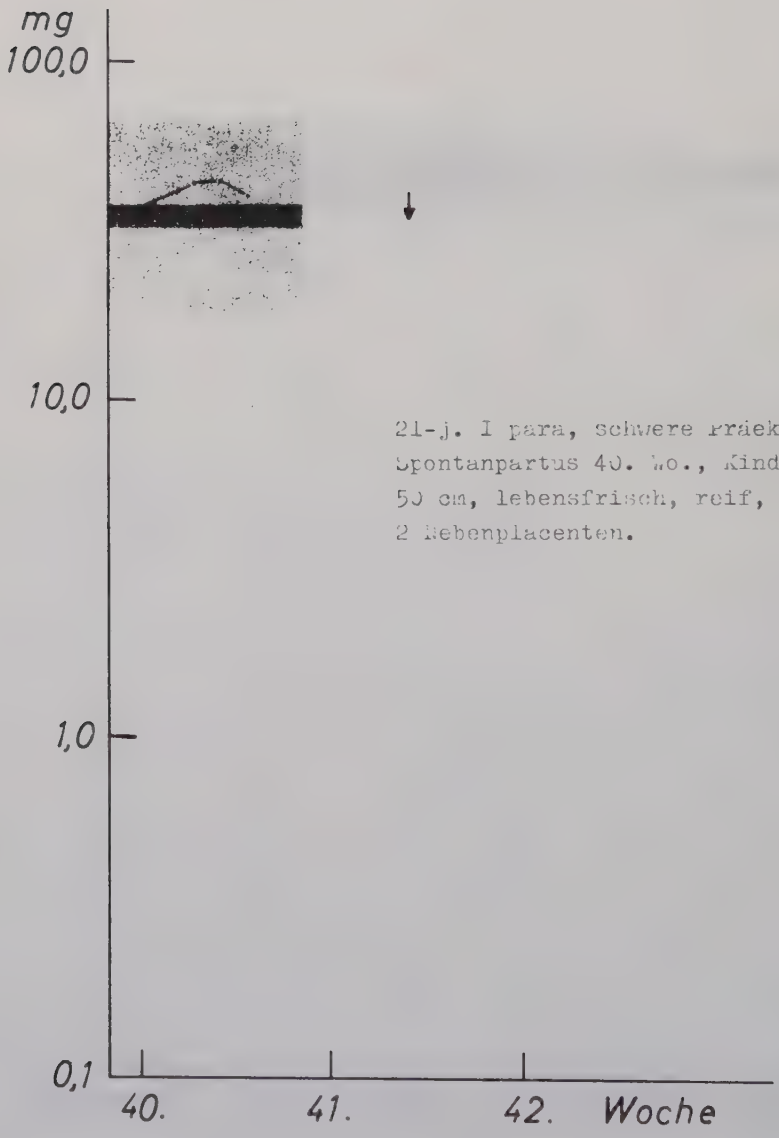
30-j. III para, schwere Präeklampsie, Thrombopenie, Anämie, Sectio cesarea 36. Wo., Kind ♂, 2100 g, 46 cm, schwerasphyktisch, unreif, 5 Std. p.p. †, Plac. 420 g, reichlich Infarkte.



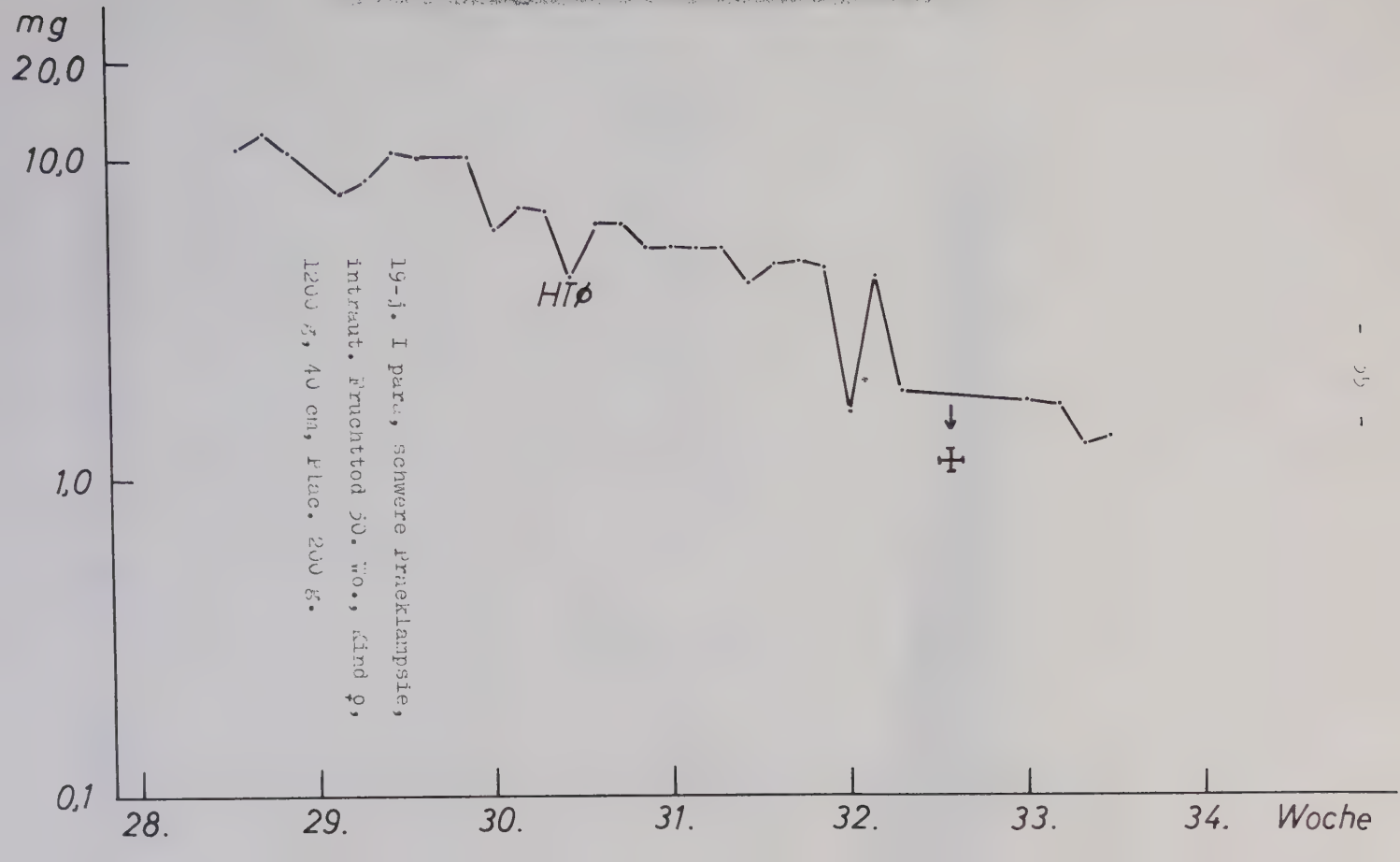
39-j. I para, schwere Präeklampsie,
Spontanpartus 37. Wo., Kind ♂, 1570 g
41 cm, lebensfrisch, unreif,
Plac. 300 g.



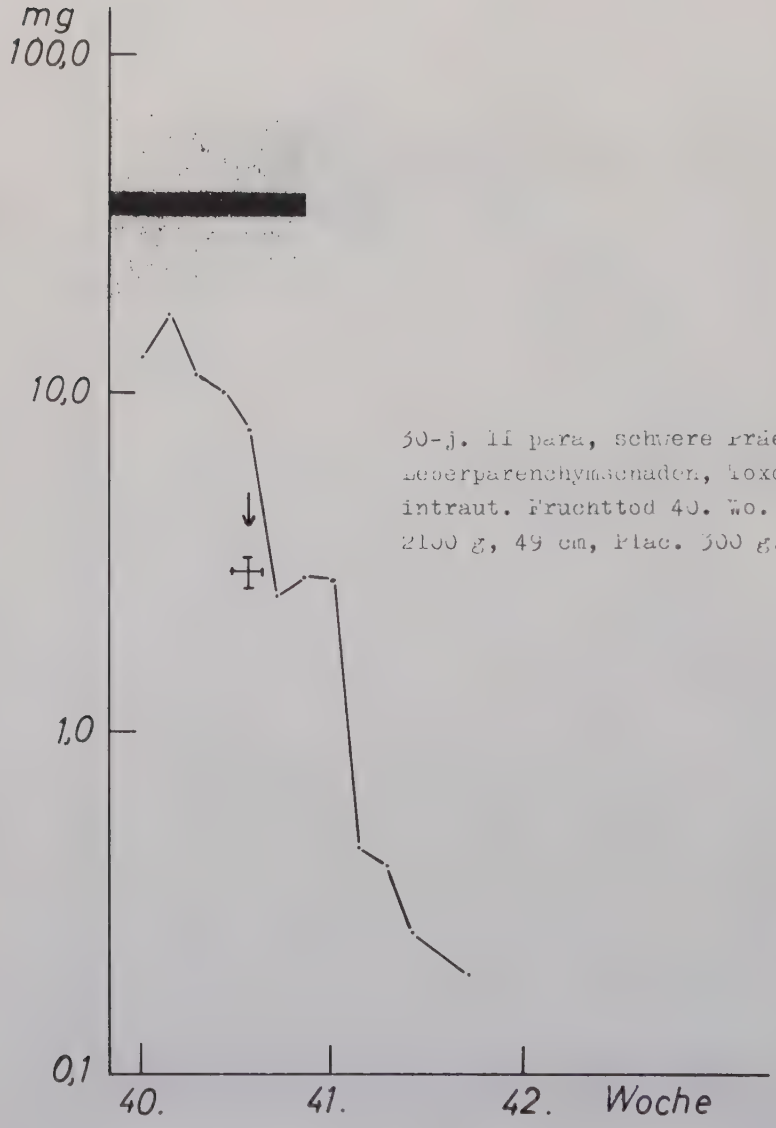
20-j. 1 para, schwere Präeklampsie,
Spontanpartus 40. Wo., Kind ♂, 4130 g,
53 cm, blau-asphyktisch, Plac. 680 g.



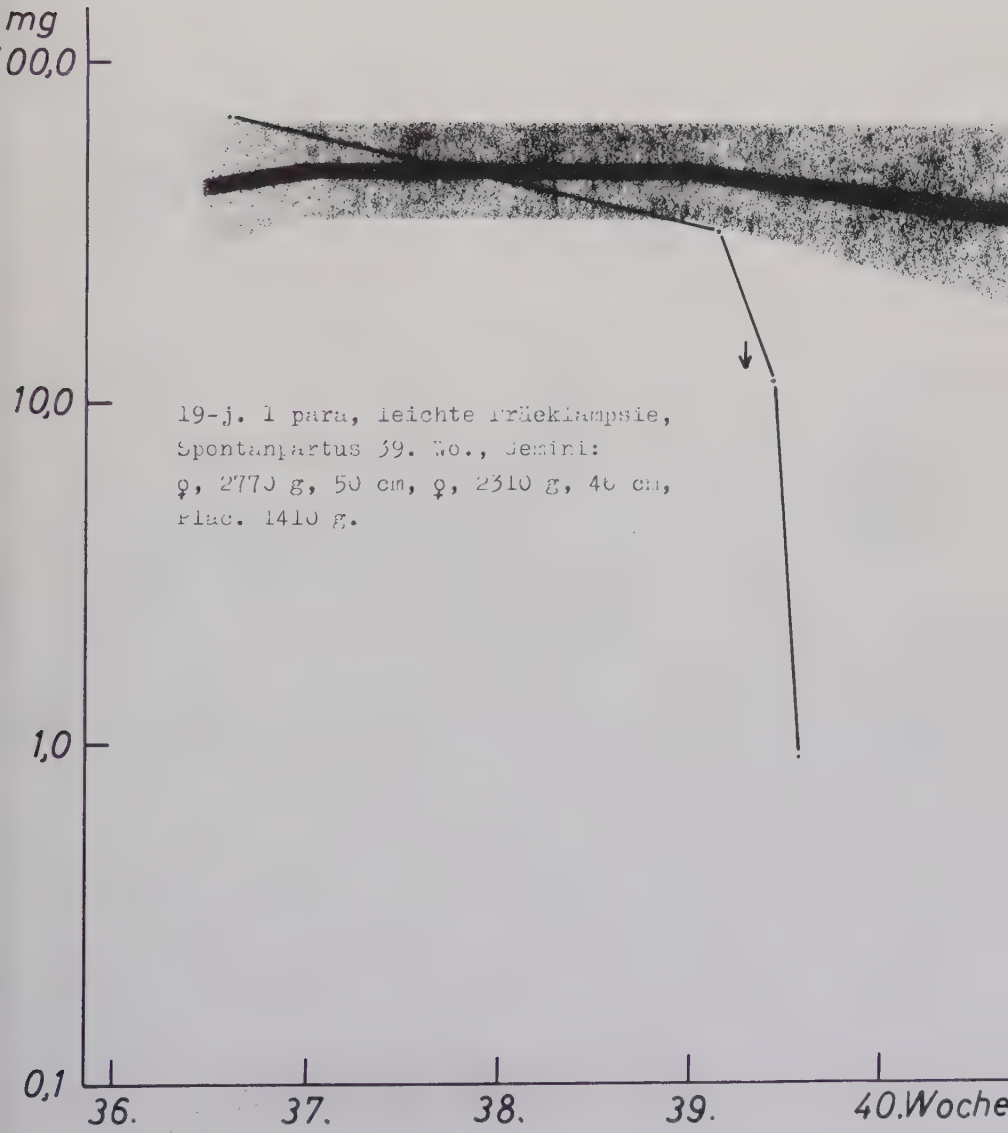
21-j. I para, schwere Präeklampsie, Spontanpartus 40. Wo., Kind ♂, 3350 g, 50 cm, lebensfrisch, reif, Plac. 620 g, 2 Nebenplacenten.



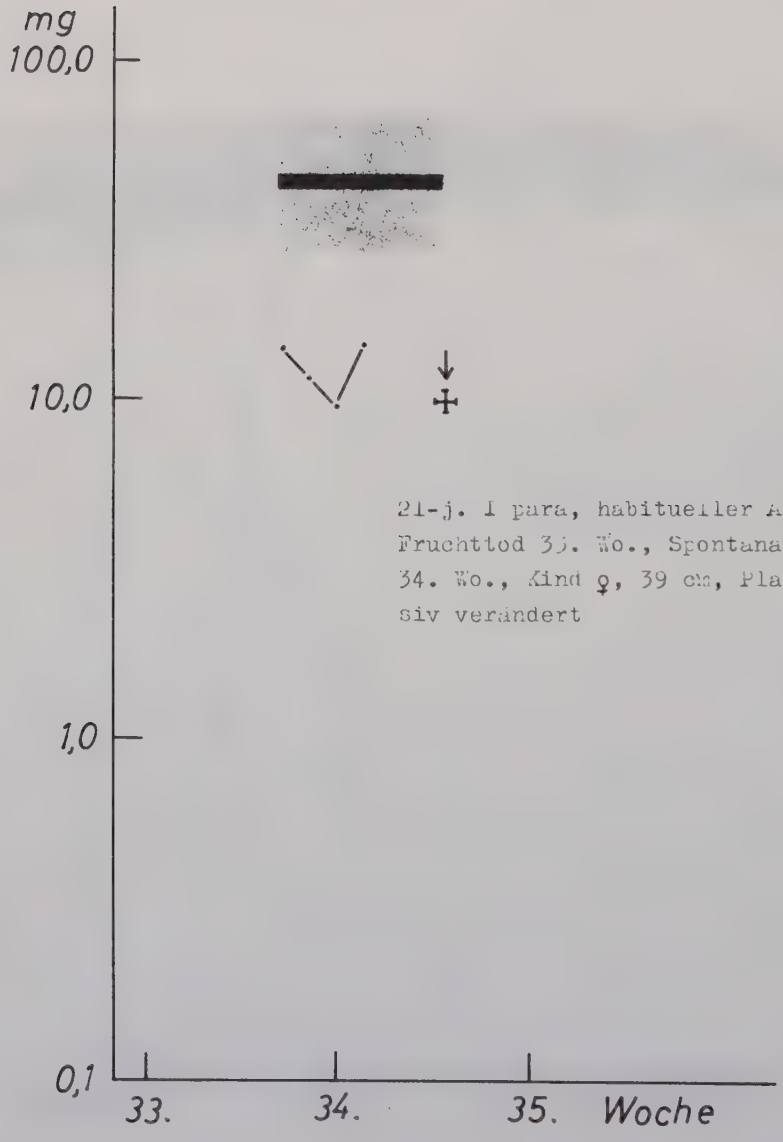
19-j. I para, schwere Präeklampsie, intraut. Fruchttod 30. Wo., Kind ♀, 1200 g, 40 cm, Plac. 200 g.



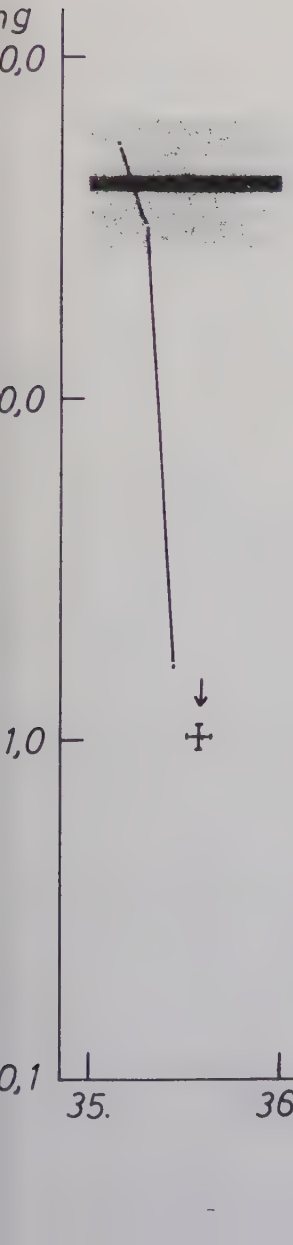
30-j. II para, schwere Präeklampsie, Leberparenchymnekrosen, Toxoplasmose, intraut. Fruchttod 40. Wo., Kind ♀, 2100 g, 49 cm, Plac. 500 g.



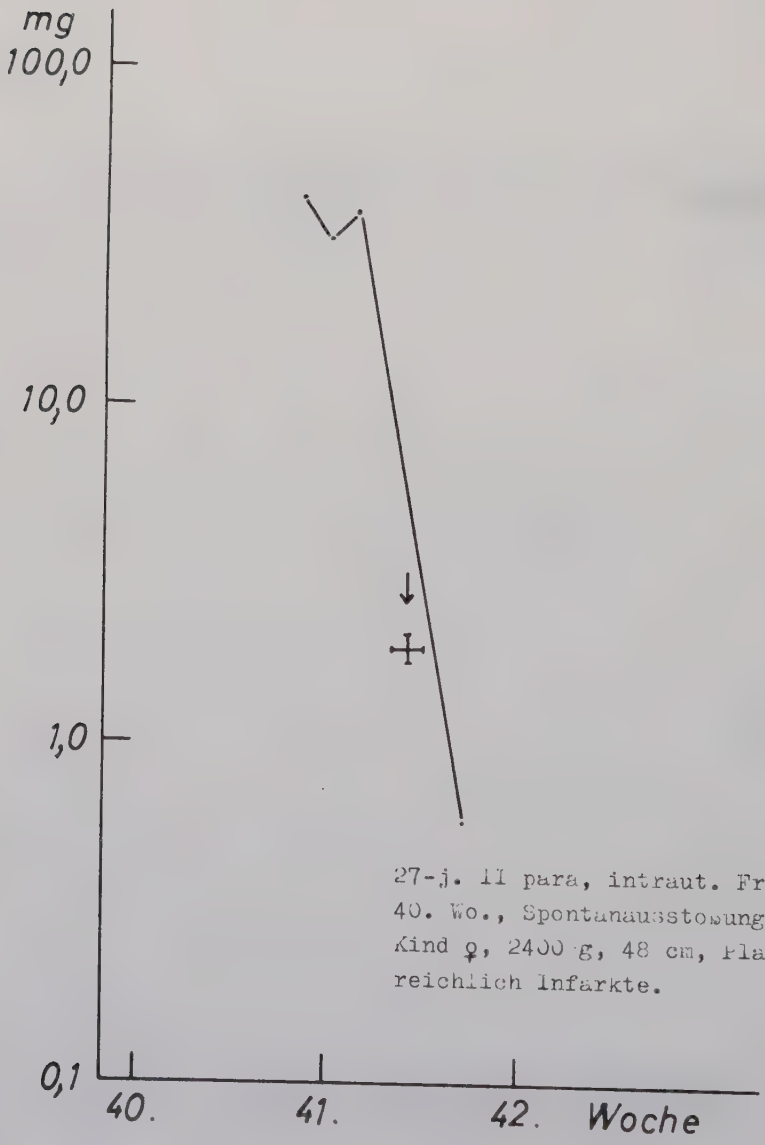
19-j. 1 para, leichte Präeklampsie,
Spontanpartus 39. Wo., Gemini:
♀, 2770 g, 50 cm, ♀, 2310 g, 46 cm,
Plac. 1410 g.



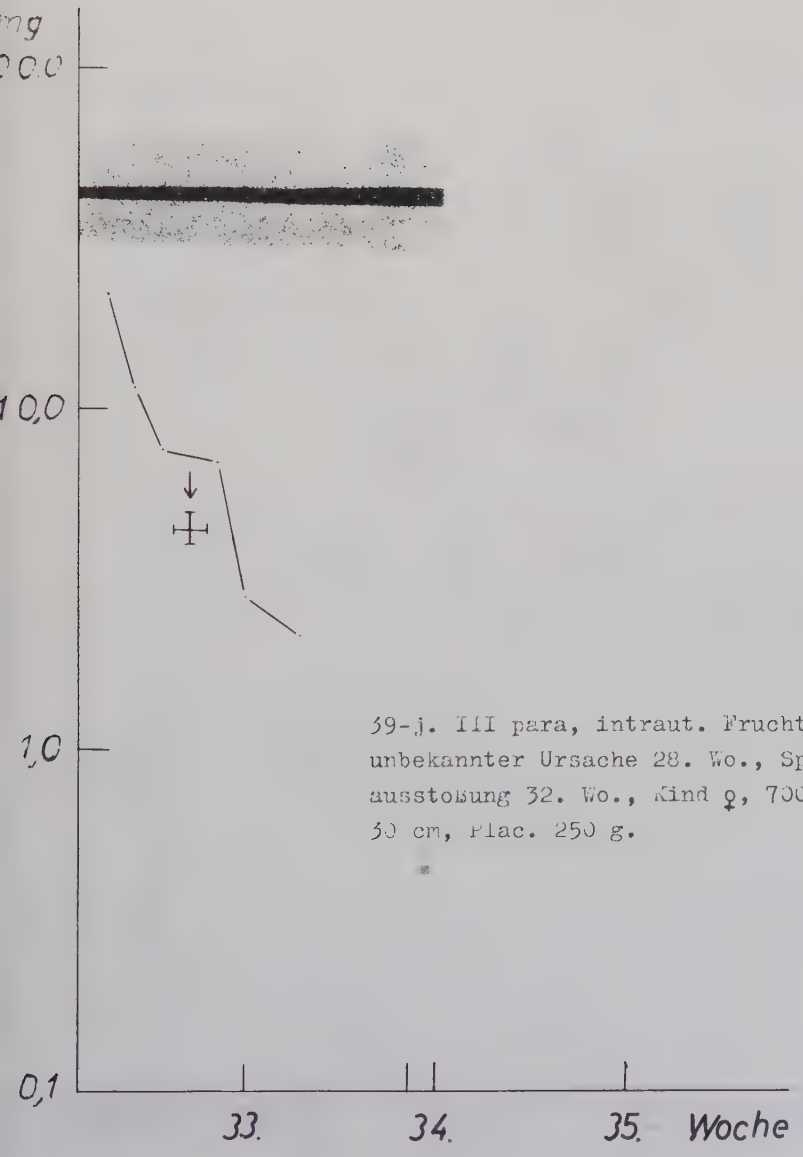
21-j. I para, habitueller Abort, intraut. Fruchttod 33. Wo., Spontanausstossung 34. Wo., Kind ♀, 39 cm, Plac. regressiv verändert



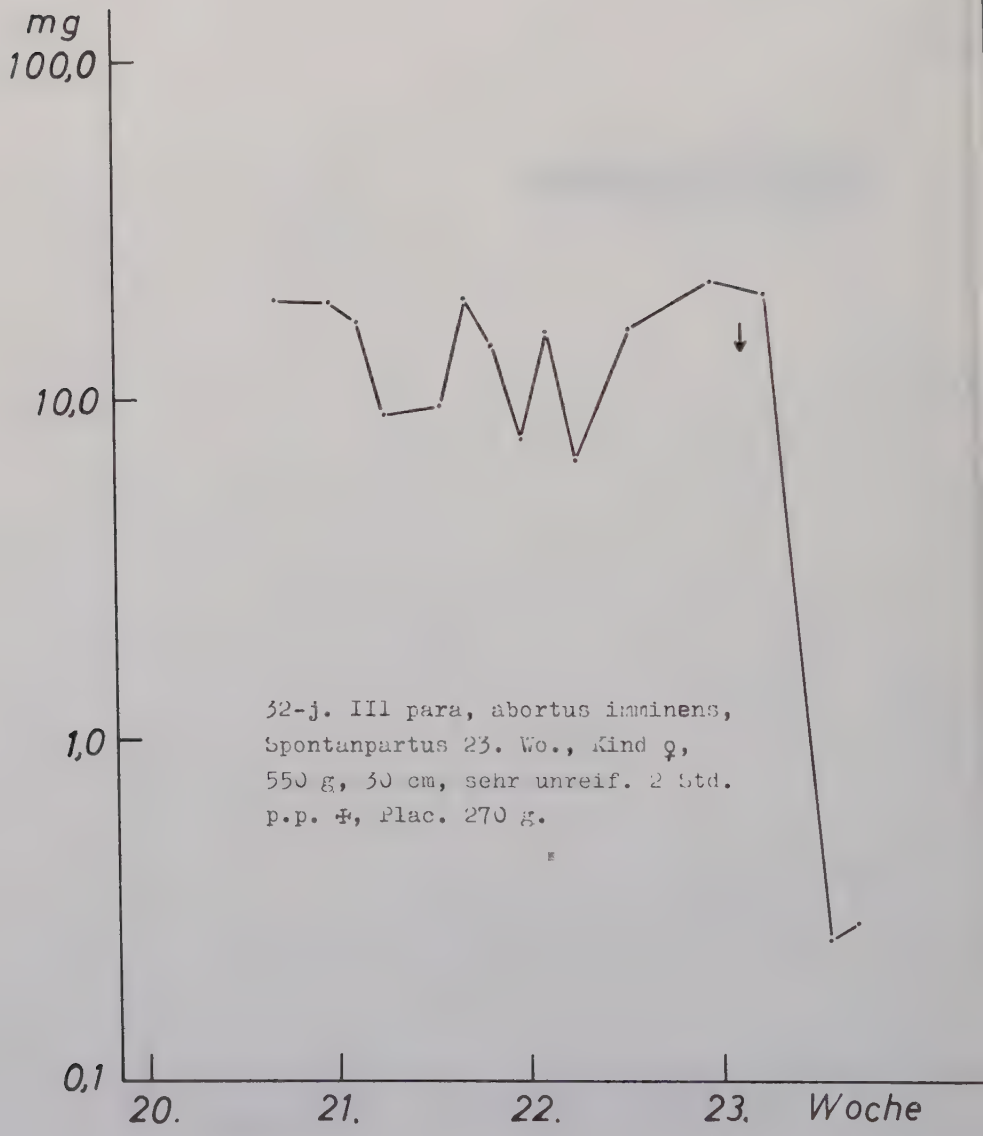
41-j. I para, intraut. Fruchttod unbekannter Ursache 34. Wo., Spontanausstoßung 35. Wo., Kind ♂, 2300 g, 45 cm, Plac. 390 g.

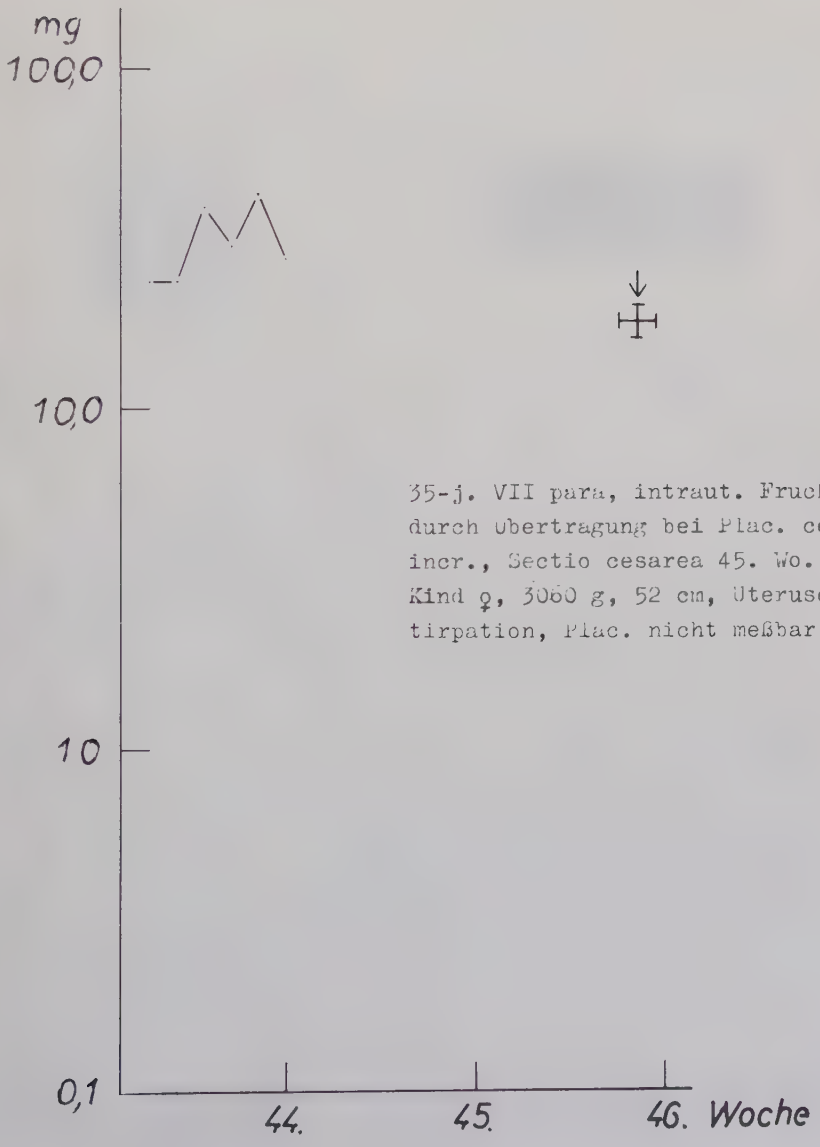


27-j. II para, intraut. Fruchttod 40. Wo., Spontanausstoßung 41. Wo., Kind ♀, 2400 g, 48 cm, Plac. 500 g, reichlich Infarkte.

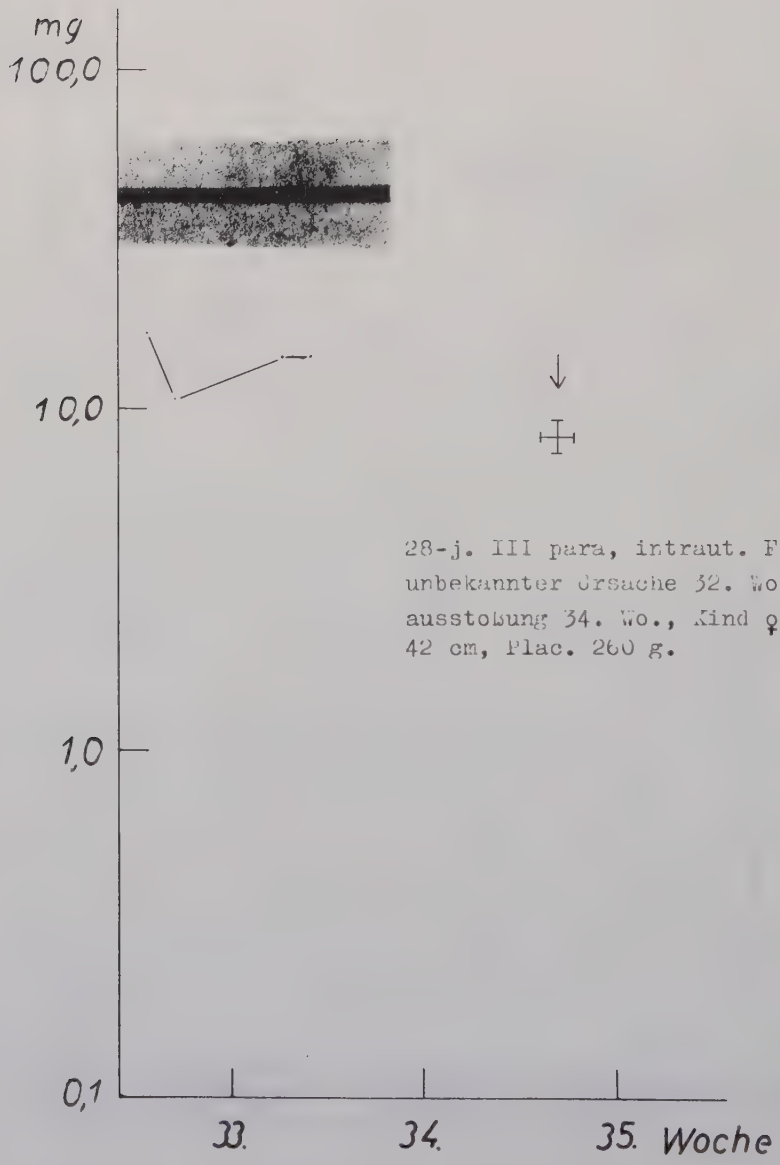


39-j. III para, intraut. Fruchttod unbekannter Ursache 28. Wo., Spontanausstoßung 32. Wo., Kind ♀, 700 g, 30 cm, Plac. 250 g.

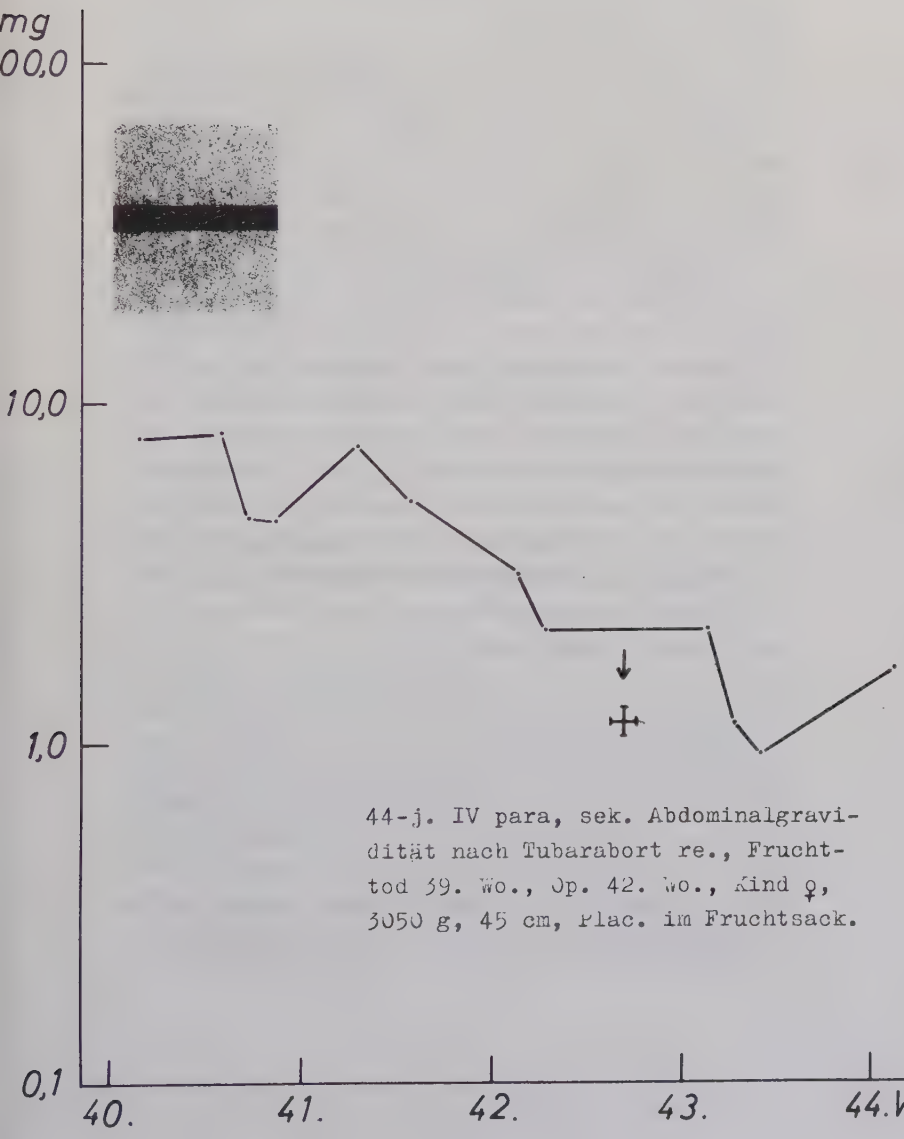

mg
100,0
10,0
1,0
0,1
20.
21.
22.
23.
Woche
32-j. III para, abortus imminens,
Spontanpartus 23. Wo., Kind ♀,
550 g, 30 cm, sehr unreif. 2 Std.
p.p. †, Plac. 270 g.



35-j. VII para, intraut. Fruchttod durch Übertragung bei Plac. cerv. incr., Sectio cesarea 45. Wo., Kind ♀, 3060 g, 52 cm, Uterusextirpation, Plac. nicht meßbar.



28-j. III para, intraut. Fruchttod unbekannter Ursache 32. Wo., Spontan ausstoßung 34. Wo., Kind ♀, 1210 g, 42 cm, Plac. 260 g.



44-j. IV para, sek. Abdominalgravidität nach Tubarabort re., Fruchttod 39. Wo., Op. 42. Wo., Kind ♀, 3050 g, 45 cm, Plac. im Fruchtsack.

Besprechung der einzelnen Fälle:

Fall 1 E.W., 59/61, 28-jährige II para mit schwerer Präeklampsie:
Bei Beginn der Untersuchung in der 33. Woche lag der Pregnandiolspiegel bereits um die Hälfte unter der Norm. Kindliche Herztöne (HT) waren einwandfrei nachweisbar. In der 35. Woche sind die HT nicht mehr sicher hörbar, in der 37. Woche negativ. In der 38. Woche kommt es nach der 1. Einleitung zur Geburt eines toten, unreifen Knaben (1300/38) mit Maceration 3. Grades. Es finden sich keine pathologischen Veränderungen der Frucht. Die Placenta ist flach und untergewichtig (200 g). Der Kurvenverlauf ist von der 33. zur 36. Woche absteigend und hält sich dann bis zum Partus mit Schwankungen im Bereich der Streubreite auf gleicher Höhe. Die Schwankungen von Tag zu Tag liegen im Normbereich. Ein deutlicher Pregnandiolabfall nach Absterben der Frucht bleibt aus.

Fall 2 H.K., 809/61, 34-jährige IV para mit schwerer Präeklampsie:
Die Pregnandiolwerte liegen während der gesamten Zeit der Untersuchungen unter den Normalwerten. Die HT sind über lange Zeit unauffällig, in der 39. Woche negativ. 2 Tage später kommt es spontan zur Geburt eines toten, leicht dystrophen Knaben (2040/48) mit Maceration

1. Grades. Die inneren Organe sind cyanotisch. Die Placenta zeigt Infarkte und ist untergewichtig (300 g). Die Pregnandiolausscheidung weist anfänglich abnorm niedrige Werte auf; entsprechend der klinischen Besserung des Krankheitsbildes kommt es innerhalb einer Woche zu einem deutlichen Anstieg auf ca. 1/3 der Norm. Über etwa 3 Wochen bleibt der Pregnandiolspiegel stationär. Die Tag-zu-Tag-Schwankungen liegen im Bereich der Norm. Ein Pregnandiolabfall nach Absterben der Frucht ist angedeutet.

Fall 3 M.H., 220/61, 34-jährige II para mit schwerer Präeklampsie:
Die Pregnandiolwerte liegen unterhalb des Normbereiches. In der 33. Woche kommt es nach vorzeitigem Blasensprung zur Spontangeburt eines unreifen, lebensfrischen Mädchens (1240/40), das bei verstärktem Neugeborenenikterus Symptome cerebraler Reizung zeigt, nach einer Transfusion aber gut gedeiht. Die Placenta hat bei fraglicher Vollständigkeit und vereinzelten Infarkten ein normales Gewicht (450 g). Der Kurvenverlauf weist vor dem Partus einen steilen Pregnandiolabfall auf. Die Tagesschwankungen liegen an der oberen Grenze der Norm.

Fall 4 K.K., 927/61, 39-jährige IV para mit schwerer Präeklampsie:
Die Pregnandiolwerte erreichen vorübergehend

die untere Grenze des Normbereiches. Die Patientin wird über 4 Wochen beobachtet. In der 34. Woche kommt es zur Spontangeburt eines lebensfrischen, unreifen Knabens (2000/46), der bei klinischer Pflege gut gedeiht. Die Placenta zeigt ein normales Gewicht (520 g). Bei der graphischen Darstellung der Pregnandiolausscheidung ergibt sich eine flach verlaufende Kurve mit niedrigen Werten, die mit Besserung des klinischen Befundes allmählich bis zur unteren Grenze des Normbereiches ansteigt und 1 Woche vor dem Partus bei normalen Tagesschwankungen steil abfällt.

Fall 5 M.G., 150/61, 26-jährige II para mit schwerer Präeklampsie:
Die Pregnandiolausscheidung zeigt deutliche Schwankungen. In der 35. Woche kommt es zur Spontangeburt zweier lebensfrischer, unreifer Mädchen (2220/45 und 1400/41), das kleinere von beiden hat eine Fallotsche Tetralogie. Die Placenta ist in ihren Maßen normal (900 g), sie weist Zeichen der vorzeitigen Lösung auf. Der Pregnandiolspiegel liegt zunächst deutlich unter der Norm, steigt nach einer Woche sprunghaft bis zu normalen Werten an und fällt 3 Tage vor dem Partus steil ab. Die Tagesschwankungen liegen im Normalbereich.

Fall 6 H.H., 226/61, 30-jährige III para mit schwerer Präeklampsie, Thrombopenie, Anämie:
Die Pregnandiolwerte liegen teilweise im Norm-

bereich, zum Teil etwas unter der Norm. In der 35. Woche wird die Schwangerschaft nach spontanem Wehenbeginn und mittelstarker Blutung bei unregelmäßigen HT durch sectio cesarea transversalis isthmica beendet. Der unreife und schwer asphyktische Knabe (2100/46) kommt 5 Std. p.p. ad exitum. Die inneren Organe sind cyanotisch verändert. Die Placenta ist regressiv verändert (420 g), weist zahlreiche Infarkte und die Zeichen der vorzeitigen Lösung auf. Die Verlaufskurve der Pregnandiolausscheidung zeigt innerhalb von 9 Tagen einen allmählichen Abfall vom Normbereich bis zu dessen unterer Begrenzung bei normalen Tagesschwankungen.

Fall 7 E.R., 931/61, 39-jährige I para mit schwerer Präeklampsie:
Die Pregnandiolwerte liegen unterhalb des Normbereiches. In der 37. Woche kommt es zur Spontangeburt eines lebensfrischen, unreifen, dystrophen Knaben (1370/41), der nach Ausheilung einer Aspirationspneumonie und Besserung einer erheblichen Neugeborenenanämie gut gedeiht. Die manuell gelöste Placenta ist untergewichtig (300 g), klein und flach. Die Pregnandiolausscheidung zeigt einen um mehr als die Hälfte unter der Norm liegenden Kurvenverlauf mit einem 2 Tage vor dem Partus einsetzenden steilen Abfall und Tagesschwankungen, die mit 20,1% erheblich über dem Normalen liegen.

Fall 8 E.D., 213/61, 20-jährige I para mit schwerer Präeklampsie:
Die Pregnandiolwerte liegen im Normbereich. In der 40. Woche kommt es zur Spontangeburt eines voll ausgereiften, blaß-asphyktischen Knaben (4130/53). Die Pregnandiolausscheidung zeigt eine bis 5 Tage vor der Geburt kontinuierlich ansteigende Kurve und liegt dann im oberen Normalbereich. Placentagewicht 680 g.

Fall 9 E.M., 386/61, 21-jährige I para mit schwerer Präeklampsie:
Die Pregnandiolwerte bewegen sich im Normalbereich. In der 41. Woche kommt es nach einem erfolglosen Einleitungsversuch bei frühzeitigem Blasensprung und primärer Wehenschwäche zur Spontangeburt eines reifen, lebensfrischen Knaben (3350/50). Die fraglich vollständige Placenta ist gut ausgebildet (620 g) und besitzt 2 Nebenplacenten. Die Verlaufskurve liegt bis 6 Tage vor der Geburt bei geringen Tagesschwankungen in der oberen Hälfte des Normalbereiches.

Fall 10 L.K., 289/62, 19-jährige I para mit schwerer Präeklampsie:
Die Pregnandiolwerte erreichen nur 1/4 der Norm. In der 28. Woche ist der Schwangerschaftsbefund unauffällig, in der 30. Woche sind die HT negativ, Kindsbewegungen sind nicht mehr wahrnehmbar. In der 32. Woche kommt es nach

der 2. Einleitung zur Spontangeburt eines toten, unreifen Mädchens (1200/40) mit Maceration 3. Grades. Pathologische Organbefunde liegen nicht vor. Die fraglich vollständige Placenta ist auffällig klein (200 g) und weist ausgedehnte fibrinoide Nekrosen auf. Die Pregnandiolausscheidung zeigt einen insgesamt allmählich abfallenden Kurvenverlauf. Ein deutlicher Sturz zeichnet sich weder vor noch nach Absterben der Frucht ab. Es muß allerdings beachtet werden, daß die Werte während der gesamten Zeit der Untersuchungen sehr niedrig sind. Die Tagesschwankungen liegen an der oberen Normgrenze.

Fall 11 A.H., 396/62, 30-jährige II para mit schwerer Präeklampsie, Toxoplasmose, Leberparenchymschaden:
Die Pregnandiolwerte liegen gering unterhalb des Normbereiches. In der 39. Woche werden Kindsbewegungen nicht mehr empfunden. Im Beginn der 40. Woche sind die HT bei Klinikaufnahme negativ, Mitte der 40. Woche kommt es nach Einleitung zur Spontangeburt eines toten, unreifen Mädchens (2100/49). Es finden sich eine feste Nabelschnurumschlingung und Maceration 3. Grades. Histologisch gelingt der Toxoplasmosenachweis in Auge und Gehirn. Die Placenta ist sehr klein (300 g). Die Verlaufskurve der Pregnandiolausscheidung fällt zur Geburt hin und anschließend sehr steil ab.

Die Tagesschwankungen liegen mit 17,9% über der Norm.

Fall 12 B.M., 750a/61, 19-jährige I para mit leichter Präeklampsie:
Die Pregnandiolwerte liegen im Bereich der Norm. In der 39. Woche kommt es nach vorzeitigem Blasensprung zur Spontangeburt zweier lebensfrischer Mädchen, von denen eines voll ausgereift (2770/50,5) und eines leicht dystrophisch (2310/46,5) ist. Beide sind trinkschwach, gedeihen aber zufriedenstellend. Die Placenta mit getrennten Kreisläufen ist gut ausgebildet (1410 g). Die Pregnandiolverlaufskurve durch-mißt leicht absteigend den gesamten Normbereich, der Abfall setzt 24 Std. ante partum ein.

Fall 13 W.U., 1520/61, 21-jährige I para mit intrauterinem Fruchttod bei habituellem Abort in der Anamnese:
Die Pregnandiolwerte liegen etwa bei 1/3 der Norm. Mitte der 33. Woche sind die HT nicht mehr zu hören. Die Patientin bekommt leichte Wehen und eine geringe Blutung. Der Krötentest ist fraglich positiv. Mitte der 34. Woche kommt es nach einer Einleitung zur Spontangeburt eines toten, stark macerierten Mädchens. Pathologische Organveränderungen sind nicht nachweisbar. Die Placenta zeigt regressive Veränderungen. Der Pregnandiolspiegel zeigt keinen

Abfall und bewegt sich bei 1/4 bis 1/3 der Norm.

Fall 14 M.P., 1355/61, 41-jährige I para mit intrauterinem Fruchttod unbekannter Ursache: Seit Beginn der 34. Woche werden keine Kindsbewegungen mehr verspürt. Am Beginn der 35. Woche sind die HT negativ. Mitte der 35. Woche kommt es zur Spontangeburt eines toten, unreifen Knaben (2300/45). Die inneren Organe zeigen Macerationserscheinungen. Die Placenta ist untergewichtig (390 g) und läßt nur spärlich regressive Veränderungen erkennen. Die Kurve der Pregnandiolausscheidung fällt von einem Wert im oberen Bereich der Norm zur Geburt hin sehr steil ab.

Fall 15 A.W., 1141/61, 27-jährige II para mit intrauterinem Fruchttod bei Mißbildung der Frucht:
In der 40. Woche werden keine Kindsbewegungen mehr wahrgenommen, die HT sind negativ. Nach Einleitung kommt es Mitte der 41. Woche zur Spontangeburt eines toten Mädchens (2400/48) mit Maceration 3. Grades. Der Fetus zeigt eine breite Gaumenspalte, eine weitgehende Hypoplasie des Radius mit abnormer radialer Abduktion des rechten Daumens und ein Mesenterium commune. Die normalgewichtige Placenta (500 g) weist eine hellrosa Farbe und reichlich Infarkte auf. Die Pregnandiolverlaufskurve fällt von normalen Werten innerhalb von 4 Tagen zur Geburt

hin sehr steil ab. Die Tagesschwankungen liegen mit 18,1% über der Norm.

Fall 16 A.S., 304/62, 39-jährige III para mit intrauterinem Fruchttod:
Seit der 28. Woche werden keine Kindsbewegungen mehr wahrgenommen und keine HT gehört. Erst in der 32. Woche kommt es zur Spontangeburt eines toten Mädchens (700/30) mit Mazeration 3. Grades. Es finden sich keine pathologischen Organveränderungen. Die Placenta zeigt keine Besonderheiten (250 g). Der Pregnandiolspiegel liegt 3 Tage ante partum um die Hälfte unter der Norm und fällt zur Geburt hin steil ab.

Fall 17 A.H., 585/62, 32-jährige III para mit abortus imminens:
Zu Beginn der 20. Woche werden keine Kindsbewegungen mehr verspürt, es setzen Blutung und Wehen ein. Nach vorübergehender Beruhigung läßt sich das Abortgeschehen nicht länger aufhalten. Nach 4 Wehenkuren kommt es in der 23. Woche nach frühzeitigem Blasensprung zur Spontangeburt eines sehr unreifen Mädchens (550/30) mit schwachem Herzschlag, das 2 Std. post partum ad exitum kommt. Es finden sich keine pathologischen Organveränderungen bei der Frucht. Die Placenta ist unauffällig (270 g). Der Pregnandiolspiegel bleibt bei starken Tagesschwankungen bis zur Geburt im Bereich zwischen 5 und 20 mg.

Fall 18 K.M., 426/62, 35-jährige VII para mit intrauterinem Fruchttod bei Übertragung: Nach erfolglosen Wehen in der 40. Woche hören in der 42. Woche die Kindsbewegungen auf. In der 44. Woche sind die HT fraglich positiv. 4 Wehenkuren verlaufen ergebnislos. Zum Ende der 45. Woche wird die Schwangerschaft durch Sectio cesarea beendet. Es wird ein totes, reifes, hochgradig maceriertes Mädchen (3060/52) geboren, das keine pathologischen Veränderungen aufweist. Die regressiv veränderte Placenta cervicalis increta erfordert eine Uterusexstirpation. Der Pregnandiolspiegel der 43. Woche liegt zwischen 25 und 45 mg bei weit über der Norm liegenden Tagesschwankungen von 28,6%.

Fall 19 M.R., 505/62, 28-jährige III para mit intrauterinem Fruchttod unbekannter Ursache: Die Pregnandiolwerte liegen weit unterhalb des Normbereiches. In der 31. Woche werden keine Kindsbewegungen mehr verspürt, in der 32. Woche sind die HT negativ. Nach 4 Wehenkuren kommt es in der 34. Woche zur Spontangeburt in toto. Die tote, unreife weibliche Frucht (1210/42) ist hochgradig maceriert. Pathologische Organveränderungen sind nicht nachweisbar. Die Placenta (260 g) ist spärlich ausgebildet. Die Verlaufskurve der Pregnandiolausscheidung läßt keine absteigende Tendenz erkennen.

Fall 20 E.S., 56/62, 44-jährige IV para mit intrauterinem Fruchttod bei fortgeschrittener Abdominalgravidität:
Die Pregnandiolwerte liegen um mehr als die Hälfte unterhalb der Norm. Kindsbewegungen werden in der 37. Woche nicht mehr wahrgenommen. In der 39. Woche sind die HT negativ. Nach 5 erfolglosen Wehenkuren wird in der 42. Woche eine Hysterotomia anterior durchgeführt, wobei das cavum uteri leer gefunden wird. Der retrouterine Fruchtsack enthält die tote, reife weibliche Frucht (3040/48) und die Placenta, beide sind hochgradig maceriert. Mißbildungen der Frucht liegen nicht vor. Die Pregnandiolverlaufskurve zeigt einen allmählichen Abfall.

Tab. 4: Normbereiche der Pregnandiolausscheidung im letzten Drittel der Schwangerschaft (66).

Zeit	Mittelwert(M)	Streubreiten um M $\pm\sigma$ M	Vertrauensgrenze P=0,05 ($\pm 2\sigma$)
mens VIII	42,3	40,0 - 44,6	30,0 - 59,3
mens IX	42,1	39,7 - 44,4	26,8 - 65,8
mens X	38,8	36,6 - 40,9	20,1 - 73,9
37.-38.Wo	47,1	45,0 - 49,2	34,5 - 64,1
39.-40.Wo	34,8	32,5 - 37,2	18,1 - 65,9
1. Tag pp	33,6	31,3 - 35,9	29,3 - 38,4
2. Tag pp	13,5	11,3 - 16,9	7,2 - 24,4
3. Tag pp	5,8	4,0 - 8,2	1,3 - 18,8
4. Tag pp	2,2	1,5 - 3,3	0,1 - 8,8
5. Tag pp	1,4	0,5 - 2,3	0,0 - 5,3

VI. Diskussion:

Auf Grund der vorliegenden Untersuchungsergebnisse, bei denen in Fällen gestörter Schwangerschaften nach einer Beziehung zwischen der Höhe und dem Verlauf der Pregnandiolausscheidung und den Lebensaussichten der Feten gesucht werden soll, ergeben sich mehrere Fragen, die an dieser Stelle zu diskutieren sind.

Zunächst liegt die Frage auf der Hand, ob überhaupt eine auffällige Änderung in der Pregnandiolausscheidung vor Feststellung des intrauterinen Fruchttodes beobachtet wird und damit der Anstoß zur vorzeitigen Beendigung der Schwangerschaft gegeben wäre. Mit Sicherheit kann diese Frage nur an 3 Fällen erörtert werden (1, 2, 10), da nur bei diesen der Fruchttod während des Klinikaufenthaltes und der Harnuntersuchungen eingetreten ist. Wie sich aber auch aus der nachstehenden Ausführung ergibt, bringen selbst diese 3 Fälle keinen in die Augen springenden Kurvenabfall vor dem Fruchttod. Jedesmal liegt der Pregnandiolspiegel während der gesamten Zeit der Bestimmungen unterhalb der Norm. Die Fälle 1 und 10 gleichen sich im Gesamtverhalten, das einen Abfall des Pregnandiolspiegels erkennen läßt. Im Fall 2 dagegen steigt die Pregnandiolverlaufskurve bis zum Absterben der Frucht fast zur unteren Normgrenze an. Unterschiedlich verhält sich auch der Pregnandiolspiegel

in der Zeit zwischen Fruchttod und Partus. Im Fall 1 bleibt er in 6 Tagen stationär bei 5 mg, im Fall 1o fällt er in 15 Tagen um ca. 6o% von 4,28 mg auf 1,8 mg ab. Im Fall 2 beträgt der Abfall innerhalb von 2 Tagen 25% (von 2o mg auf 15 mg); er ist am deutlichsten, kündigt sich jedoch nicht vor dem Fruchttod an.

Bei der Betrachtung der insgesamt 11 Fälle mit intrauterinem Fruchttod - bei 8 von ihnen kann der Zeitpunkt des intrauterinen Fruchttodes nicht exakt ermittelt werden - ergeben sich aus den Verlaufskurven der Pregnandiolausscheidung zwei Verhaltensgruppen. Bei den Fällen 1, 1o, 13, 19 und 2o liegen die Pregnandiolwerte unter 2o mg, ein Abfall ist entweder gering oder überhaupt nicht nachweisbar. Bei den Fällen 2, 11, 14, 15 und 16 liegen die höchsten Pregnandiolwerte zwischen 17 und 55 mg, d.h. im Normbereich oder gering unterhalb seiner Grenzen. Hier ist ein - sogar steiler - Kurvenabfall festzustellen, der jedoch keine sicheren Schlüsse zuläßt, da mit Ausnahme von Fall 2 der Anfang des Abfalls und damit vermutlich auch der Zeitpunkt für die beginnende Gefährdung der Frucht nicht mehr ermittelt werden kann.
Der 11. Fall mit toter Frucht, nämlich Fall 18, fällt für die bisherige Betrachtungsweise aus, da die normale Schwangerschaftsdauer, bedingt durch ein absolutes Geburtshindernis, wesentlich überschritten wurde.
Dagegen kann der Fall 6 trotz lebender Frucht

(† 5 Std. p.p.) im Zusammenhang mit den bisher behandelten 11 Fällen betrachtet werden. Denn die Mangelhaftigkeit der Placenta läßt darauf schließen, daß es auch ohne die anderen physiologisch-pathologischen Besonderheiten zum Fruchttod gekommen wäre. Eine eindeutige Störung des Hormonhaushaltes läßt sich jedoch aus der Pregnandiolverlaufskurve ebenfalls nicht ablesen.

Die Frage nach der Höhe des Pregnandiolspiegels bei Präeklampsien mit lebensfähigen Früchten (3, 4, 5, 7, 8, 9 und 12) drängt sich auf. Aus der Sicht des Klinikers wäre es sehr wichtig zu wissen, ob aus der Höhe bzw. dem Verlauf der Pregnandiolausscheidung eine Aussage über die Lebensfähigkeit der Frucht gemacht werden kann. Eine solche Aussage wäre dann sinnvoll, wenn ab einer bestimmten Spiegelhöhe die Lebensfähigkeit gesichert ist. Die oben aufgeführten Fälle zeigen jedoch ein sehr unterschiedliches Verhalten sowohl in Bezug auf die Höhe des Pregnandiolspiegels, der z.T. im Normbereich, z.T. deutlich darunter liegt, als auch in Bezug auf den Abfall des Pregnandiolspiegels, den man normalerweise ante partum erwartet, der aber nicht überall sehr deutlich ist. In dem bisher noch nicht behandelten Fall 17 ist das Kind schwerst geschädigt; es kommt zwei Std. post partum ad exitum. Hier ist der Pregnandiolspiegel niedrig, ein deutlicher Abfall bleibt aus.

Aus dem eben Besprochenen geht also hervor, daß sich die Pregnandiolausscheidung bei den meisten gestörten Schwangerschaften erheblich verändert. Die Höhe und der Verlauf der Pregnandiolausscheidung weisen jedoch so große Unterschiede bei den untersuchten Fällen auf, daß ein Schluß weder auf den Schweregrad der Schädigung noch auf die Lebensfähigkeit der Früchte möglich ist.

Eine weitere Frage ergibt sich bei der Betrachtung der Tagesschwankungen der einzelnen Fälle, die normal bei 1o% – 15% liegen. Läßt sich hier eine Beziehung zu besonderer Gefährdung der Feten finden ? In unserem Untersuchungsgut eignen sich 14 Fälle zur Errechnung der Tagesschwankungen nach der Formel: $\sigma = \sqrt{\frac{\Sigma d^2}{2N}}$. Bei 6 Fällen (7, 11, 13, 15, 18 und 2o) liegen die Tagesschwankungen mit 17,8% - 28,6% erheblich über der Norm; davon entfallen 5 Werte auf Fälle mit intrauterinem Fruchttod. Hierbei scheint sich also eine Beziehung zwischen Fruchttod und kurzfristiger Veränderung des Pregnandiolspiegels zu ergeben. Diese Feststellung wird aber in ihrer Beweiskraft gemindert, wenn man die übrigen 8 Fälle (1, 2, 3, 4, 5, 6, 9 und 1o) abhandelt. Bei ihnen finden sich nämlich trotz normaler Tagesschwankungen neben 4 überlebensfähigen Kindern auch 3 tote Früchte und 1 Lebendgeburt, die schon nach 5 Std. ad exitum kommt.

Es bleibt zusätzlich die Frage offen, ob die kurzfristigen Schwankungen des Pregnandiolspiegels im Harn mit Schwankungen der placentaren Progesteronproduktion identisch sind oder ob hierfür andere Ursachen vorliegen. Zur weiteren Klärung ist deshalb die gleichzeitige Bestimmung des Progesteronspiegels im Serum unumgänglich.

Betrachtet man das Gewicht der Placenta bzw. ihren funktionellen Zustand in Bezug auf den Pregnandiolspiegel und die Lebensfähigkeit der Feten, so ergeben sich auch hier keine klaren Relationen. In 4 Fällen (4,8, 9 und 12) liegt der Pregnandiolspiegel bei normal ausgebildeten Placenten und lebenden Kindern im Normbereich bzw. dicht an seiner unteren Begrenzung; ebenso oft (Fälle 6, 11, 14 und 15) findet sich aber ein normaler oder fast normaler Pregnandiolspiegel bei untergewichtigen bzw. regressiv veränderten Placenten und toten Feten. In 6 Fällen (1, 2, 1o, 13, 19 und 2o) finden sich bei unzulänglichen bzw. untergewichtigen Placenten und zu geringer Pregnandiolausscheidung tote Feten ; 2 mal (Fälle 3 und 7) leben dagegen die Kinder trotz mangelhafter Placenta und niedriger Pregnandiolausscheidung.
An dem Zusammenhang zwischen Funktionszustand der Placenta und ihrer Hormonproduktion besteht kein Zweifel. Die in dieser Arbeit bestimmte Pregnandiolausscheidung einerseits und die

Klassifizierung der Placenta nach makroskopischen Gesichtspunkten andererseits scheinen jedoch nicht geeignet, diese Beziehungen zu erhellen.

VII. Zusammenfassung:

Auf Grund der Messung des Pregnandiolspiegels im Harn bei Fällen mit schwerer Präeklampsie, mit leichter Präeklampsie und mit intrauterinem Fruchttod verschiedener anderer Ursachen sollte nach einer Beziehung zwischen der Höhe und dem Verlauf des Pregnandiolspiegels im Harn und der Lebensfähigkeit der Frucht gesucht werden. Der Kurvenverlauf ist sowohl bei lebensfähigen Kindern als auch bei totgeborenen und lebendgeborenen, die wenige Std. post partum ad exitum kamen, so unterschiedlich, daß eine eindeutige Beziehung nicht aufgedeckt werden konnte. Es wäre bei diesem Ergebnis interessant zu wissen, ob bei der gleichzeitigen Prüfung des Progesteronspiegels im Serum und des Pregnandiolspiegels im Harn entsprechende Resultate gefunden werden, oder ob der Pregnandiolspiegel doch kein Abbild der Progesteronproduktion ist und seinen Schwankungen daher nur eine geringe Bedeutung beizumessen ist.

VIII. Literaturnachweis:

1 Allen,E., Doisy, E.A. zitiert nach:Diczfalusy-Lauritzen, Oestrogene beim Menschen S.243, Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer-Verlag 1961
Journ.amer.Med.Ass.81,819 (1923)

2 Allen,E.,Wintersteiner zitiert nach: Ammon-Dirscherl, Fermente-Hormone-Vitamine, Bd.II, S.262, Stuttgart: G.Thieme-Verlag 1960
Science, USA 80,190 (1934)

3 Ammon,R.,Dirscherl,W. Fermente-Hormone-Vitamine Bd.II Hormone, S.274,285 Stuttgart: G.Thieme-Verlag (1960)

4 Ammon,R.,Dirscherl,W. Fermente-Hormone-Vitamine Bd.II Hormone, S.290 ff Stuttgart: G.Thieme-Verlag (1960)

5 Aschheim,S. Verhandlung ärztlicher Ges. Berliner Medizinische Ges., Sitzung vom 24.11.1926 Hormone und Schwangerschaft Klin. Wschr. 6, 135 (1927)

6	Bachmann,C., Leekley,D., Hirschmann,H.	zitiert nach: Simmer u.Simmer, Progesteron im peripheren Venenblut,Klin.Wschr.37,971 ff (1959) Amer.Journ.Med.Sci. 201, 311 (1941)
7	Beer,Ch.T., Gallagher,T.F.	Excretion of oestrogen metabolites by humans I.The fate of small doses oestrone and 17β-oestradiol. Journ.biol.Chem. (Baltimore) 214, 335, 351 (1955)
8	Brentle,E.,v.Münstermann,A.M., Diczfalusy, E., Martinsen,B., Tillinger,K.-G.	zitiert nach: Diczfalusy-Lauritzen,Oestrogene beim menschen S.61,Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer-Verlag 1961 Acta obstet.gynec.scand. 38, 724 (1959)
9	Browne,J.S.P.,Henry,J.S. Venning,E.H.	zitiert nach: Simmer u.Simmer, Progesteron im peripheren Venenblut, Klin.Wschr.37, 971 ff (1959) Journ.clin.Invest. 17, 503 (1938)
10	Bruns,P.D., Thayler,E. St., Anker,R.M., Drose, F.E.	Urine contractility circulation, and urinary steroids in premature delivery Amer.Journ.Obstetr.Gynec. 73, 579 (1957)

11	Burthihault,R., Dumont,M.A.	zitiert nach: Simmer u. Simmer, Progesteron im peripheren Venenblut, Klin.Wschr. 37, 971 ff (1959) Med.Lyon., 71, 769 (1952)
12	Butenandt,A.	Über "Progynon", ein kristallisiertes weibliches Sexualhormon Naturwissenschaften, 17, 879 (1929)
13	Butenandt,A.	zitiert nach: Allner, R., Experimentelle Untersuchungen über die Anwendbarkeit der Brown'schen Methode zur Bestimmung von Oestron, 17β-Oestradiol und Oestriol im Harn S. 20 Marburg: Verlag Mauersberger (1962) Endocrinology, 28, 747 (1941)
14	Butenandt,A.	zitiert nach: Ammon-Dirscherl, Fermente-Hormone-Vitamine Bd.II, S.265, Stuttgart: G.Thieme-Verlag 1960 Ber. dtsch. Chem. Ges. 63, 659 (1930)
15	Butenandt,A.	zitiert nach: Ammon-Dirscherl, Fermente-Hormone-Vitamine Bd.II, S.265, Stuttgart: G.Thieme-Verlag 1960 Ber. dtsch. Chem. Ges. 64, 2529 (1931)

16	Butenandt,A., Schmidt,J.	zitiert nach: Ammon-Dirscherl Fermente-Hormone-Vitamine Bd.II, S.265, Stuttgart: G.Thieme-Verlag 1960 Ber. dtsch. Chem. Ges. 67, 1901 (1934)
17	Butenandt,A.,Weidlich, H.A., Thompsen,H.	Neue Beiträge zur Konstitution des Follikelhormons Ber. dtsch. Chem. Ges. 66, 601 (1933)
18	Butenandt,A., Westphal,U.	zitiert nach: Ammon-Dirscherl Fermente-Hormone-Vitamine Bd.II, S.262, Stuttgart: G.Thieme-Verlag 1960 Ber. dtsch. Chem. Ges. 67, 1440 (1934)
19	Butenandt,A., Westphal,U., Cobler	zitiert nach: Ammon-Dirscherl Fermente-Hormone-Vitamine Bd.II, S.263, Stuttgart: G.Thieme-Verlag 1960 Ber. dtsch. Chem. Ges. 67, 1611, 2085 (1934)
20	Cohen,S.L.,Bates, R.W.	Occurence and determination of conjugated sulfates of oestrogens in urine from pregnant woman Endocrinology, 45, 86 (1949)

21	Corner,G.W.	zitiert nach: Ammon-Dirscherl Fermente-Hormone-Vitamine Bd.II, S.260, Stuttgart: G.Thieme-Verlag 1960 Amer. Journ. physiol. 86, 74 (1928)
22	Declerck,P.	zitiert nach: Diczfalusy-Lauritzen, Oestrogene beim Menschen S.69, Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer-Verlag 1961 Bull.Soc.roy.belge Gynêc. et Obstét., 26, 493 (1956)
23	Dirscherl,W., Hanusch	zitiert nach Ammon-Dirscherl Fermente-Hormone-Vitamine Bd.II, S.266, Stuttgart: G.Thieme-Verlag 1960 Hoppe Seyler's Ztschr. physiol.Chem. 252, 49 (1938)
24	Doisy,E.A., Veler, C.D., Thayer,S.A.	The preparation of the cristaline ovarian hormon from the urine of pregnant women Journ.biol.Chem.(Baltimore) 86, 499 (1930)
25	Ferenholz,	zitiert nach Ammon-Dirscherl Fermente-Hormone-Vitamine Bd.II, S.263, Stuttgart: G.Thieme-Verlag 1960 Ber. dtsch. Chem. Ges. 67, 1855, 2027 (1934)

26	Forbes,T.R., Hooker, C.W., Pfeiffer,C.A.	Über das Verhalten des Progesteron im Organismus Geb. u.Frhk.,11,318 (1951)
27	Fraenkel,L.	Die Funktion des Corpus luteum Arch. Gynäk. 68, 438 (1903)
28	Gallagher,T.F.	zitiert nach: Ammon-Dirscherl Fermente-Hormone-Vitamine Bd.II, S.288, Stuttgart: G.Thieme-Verlag 1960 Recent Progr. Hormone Res.N.Y. 9, 411 (1954)
29	Goldzieher,J., Roberts,I.S.	zitiert nach: Diczfalusy-Lauritzen, Oestrogene beim Menschen S.63, Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer-Verlag 1961 Journ. clin. Endocrin. 11, 64 (1951)
30	Hardy,J.D., Ward,V.B., Turner,M.D., Sampson,L.P.	zitiert nach: Diczfalusy-Lauritzen, Oestrogene beim Menschen S.66, Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer-Verlag 1961 Surg. Forum, 8, 109 (1957)
31	Hartmann u. Wettstein	zitiert nach: Ammon-Dirscherl Fermente-Hormone-Vitamine Bd.II, S.262, Stuttgart: G.Thieme-Verlag 1960 Helv. Chim. Acta 17, 878, 1365 (1934)

32	Heusghem,C.	Contribution à l'Etude analytique et biochemique des Oestrogènes naturels Liège: Thone 1956
33	Hinglais,H., Hinglais,M.	zitiert nach: Ammon-Dirscherl Fermente-Hormone-Vitamine Bd.II, S.561, Stuttgart: G.Thieme-Verlag 1960 Compt.rent.Soc.biol. Paris: 143, 55, 59, 61 (1949)
34	Hoffmann,Fr., Ohde,G.	Über die Progesteronbildung in der Nebennierenrinde von Feten und von Neugeborenen 3.Symp.dtsch.Ges.Endocrin. 212 (1956)
35	Jones,S., Gey u. Gey	zitiert nach: Ammon-Dirscherl Fermente-Hormone-Vitamine Bd.II, S.560, Stuttgart: G.Thieme-Verlag 1960 Bull. Johns Hopkins Hosp. 72, 26 (1943)
36	Kaufmann,C.	Progesteron, sein Schicksal im Organismus und seine Anwendung in der Therapie Klin. Wschr., 33, 345 (1955)
37	Kaufmann,C., Zander,J., Westphal,U.	Untersuchungen über die biologische Bedeutung der Ausscheidungsprodukte des Gelbkörperhormons Arch.Gynäk., 179, 247 (1951)

38	Kido,J.	Die menschliche Placenta als Produktionsstätte des sogenannten Hypophysenvorderlappenhormons Zbl.Gynäk., 61, 1551 (1937)
39	Klopper,A., Michie, E.A., Brown,J.B.	A Method for the determination of urinary pregnandiol Journ. Endocrin. 12, 209 (1955)
40	Koch,W., Heim,E., Eschweiler,J.	zitiert nach: Diczfalusy-Lauritzen, Oestrogene beim Menschen, S.344, Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer-Verlag 1961 Acta endocrinol. 16, 369 (1954)
41	Kochakian,D., Huskins, A.L.,jr., Bruce,R.A.	zitiert nach: Ammon-Dirscherl Fermente-Hormone-Vitamine Bd.II, S.289, Stuttgart: G.Thieme-Verlag 1960 Amer. Journ. Physiol. 142, 326 (1944)
42	Lloyd,C.D., Hughes, E.L., Lobotsky,J., Rienzo,J.	zitiert nach: Simmer u. Simmer, Progesteron im peripheren Venenblut, Klin. Wschr. 37, 971 ff (1959) Journ. clin. Endocrin. 11, 768 (1951)

43	de Marchie,A.	zitiert nach: Ammon-Dirscherl Fermente-Hormone-Vitamine Bd.II, S.563, Stuttgart G.Thieme-Verlag 1960 Riv. obstet. Firence 35, 9 (1954)
44	de Marchie,A., Carroin,G.	Das Absinken des chorealen Gonadotropin post partum gemessen mit dem Krötentest Zbl. Gynäk.,77,1524 (1955)
45	Marrian,G.F.	The chemistry of oestrin IV. The chemical nature of crystalline preparations Biochem.Journ.,24,1021 (1930)
46	Marrian,G.F.	zitiert nach: Ammon-Dirscherl Fermente-Hormone-Vitamine Bd.II, S.265, Stuttgart G.Thieme-Verlag 1960 Biochem. Journ. London 23, 1090, 1233 (1929)
47	Marrian,G.F., Haslewood,G.A.D.	zitiert nach: Diczfalusy-Lauritzen, Oestrogene beim Menschen, S.5, Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer-Verlag 1961 Biochem.Journ.,26,25 (1930)
48	Pavlatos,M., Maroudis, D., Terzis,B., Evangolopoulos	Der Steroidgehalt des Urin bei Toxinämien in der Schwangerschaft Zbl.Gynäk.,80,391 (1958)

49	Philipp,E.	Die inkretorische Funktion der Placenta und ihre Wirkung auf den mütterlichen und fetalen Organismus 3.Symp.dtsch.Ges.Endocrin. 131 (1955)
50	Plotz,E.J.	Die Anwendung radioaktiver Isotope in der Erforschung des Gestagenstoffwechsels in der Schwangerschaft 6.Symp.dtsch.Ges.Endocrin. 21 (1960)
51	Oneson,J.B., Cohen,S.L.	The nature of the conjugated oestrone in human pregnancy urine Endocrinology,51,173 (1952)
52	Saba und Hechter	zitiert nach: Ammon-Dirscherl Fermente-Hormone-Vitamine Bd.II, S.286, Stuttgart G.Thieme-Verlag 1960 Fed. Proc., 14, 775 (1955)
53	Salvatierra,V.	Über den Gonadotropinstoffwechsel während der Schwangerschaft Arch.Gynäk.,184,617 (1954)
54	Samuels,	zitiert nach: Ammon-Dirscherl Fermente-Hormone-Vitamine Bd.II, S.289, Stuttgart: G.Thieme-Verlag 1960 Recent Progr. Hormone Res.N.Y. 4, 65 (1949)

55	Schwenk,E., Hildebrandt,F.	Reduktion des Follikelhormons Naturwissenschaften 21, 177 (1933)
56	Shen, Elliott, Doisy, jr., Doisy,E.A.	zitiert nach: Ammon-Dirscherl Fermente-Hormone-Vitamine Bd.II, S.288, Stuttgart G.Thieme-Verlag 1960 Journ.Biol.Chem. (Baltimore) 208, 133 (1954)
57	Simmer,H., Simmer,J.	Progesteron im peripheren Venenblut von Schwangeren mit Spätgestosen Klin.Wschr.,37,971 ff (1959)
58	Slotta, Ruschig und Fels	zitiert nach: Ammon-Dirscherl Fermente-Hormone-Vitamine Bd.II, S.262, Stuttgart G.Thieme-Verlag 1960 Ber. dtsch. Chem. Ges. 67, 1270, 1624, 1947 (1934)
59	Smith,G.V., Smith,O.W.	Observations concerning the metabolism of estrogens in women Amer.Journ.Obstetr.Gynec. 36, 769 (1938)
60	Steward	zitiert nach: Ammon-Dirscherl Fermente-Hormone-Vitamine Bd.II, S.560, Stuttgart 1960 Amer. Journ. Obstet. 61, 990 (1951)

61	Stockard,C.R. Papanicolaou,G.N.	zitiert nach: Diczfalusy-Lauritzen, Oestrogene beim Menschen, S.4, Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer-Verlag 1961 Amer. Journ. Anat. 22, 225 (1917)
62	Thayer,S.A., Levin,L., Doisy,E.A.	zitiert nach:Diczfalusy-Lauritzen, Oestrogene beim Menschen, S.4, Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer-Verlag 1961 Journ. biol. Chem. 91, 655 (1931)
63	Venning,E.H., Browne,J.S.P.	zitiert nach: Ammon-Dirscherl Fermente-Hormone-Vitamine Bd.II, S.292, Stuttgart G.Thieme-Verlag 1960 Progr.Soc.Exper.Biol.Med. N.Y. 34, 712 (1936)
64	Venning,E.H., Browne,J.S.P.	zitiert nach: Ammon-Dirscherl Fermente-Hormone-Vitamine Bd.II, S.294, Stuttgart G.Thieme-Verlag 1960 Endocrinology, 21, 711 (1937)
65	Weil,P.G.	zitiert nach: Simmer u. Simmer, Progesteron im peripheren Venenblut von Schwangeren mit Spätgestosen Klin.Wschr. 37,971 ff (1959) Science, 87, 72 (1938)

66 Würterle,A. Vortrag.
Mittelrhein. Ges. f. Gynäk.
u. Gebrtsh. Worms 1961

67 Zander,J. Neuere Erkenntnisse über die
natürlichen Gestagene im
menschlichen Organismus
6. Symp.dtsch.Ges.Endocrin.
11 (1960)

68 Zander,J., Forbes,T.R., Über biologisch aktive Proge-
Neher,R., Desaulles,P. steronmetaboliten im mensch-
lichen Organismus
Klin.Wschr., 35, 143 (1957)

69 Zander,J. Die Hormonbildung der Pla-
centa und ihre Bedeutung
für die Frucht
Arch. Gynäk.
198, 119 (1962)

70 Zander,J. Die bedrohte Schwangerschaft:
Die Behandlung der bedroh-
ten Schwangerschaft
Arch. Gynäk.
204, 92 ff (1967)

Lebenslauf

Am 14. 12. 1936 wurde ich als Tochter des Kreistierarztes Dr. med. vet. Friedrich Wagener und seiner Ehefrau Adeline, geb. Scherwitz, in Ranis geboren.

Ich besuchte 5 Jahre die Volksschulen in Trebbin, Kreis Luckenwalde und Rotenburg/a.F. und 8 Jahre die Gymnasien Jakob-Grimm-Schule in Rotenburg/a.F. und Schwalmschule in Treysa. Am 15.2. 1957 bestand ich das Abitur in Treysa.

Im Sommersemester 1957 begann ich das Medizinstudium in Marburg, im Sommersemester 1958 führte ich es in Freiburg fort, im Wintersemester 1958/59 kehrte ich nach Marburg zurück und legte dort im Frühjahr 1960 das Physikum ab. Im Sommersemester 1960 studierte ich in Kiel, im Wintersemester 1960/61 in Heidelberg. In Marburg setzte ich mein Studium im Sommersemester 1961 fort und bestand das Staatsexamen am 7. 10. 1963.

Von 1961 bis 1963 konnte ich im Hormonlabor der Universitätsfrauenklinik in Marburg die Experimente zu meiner Dissertationsarbeit durchführen.

Meine Medizinal-Assistentenzeit verbrachte ich in der Universitäts-Frauenklinik in Marburg und im Kreiskrankenhaus in Lemgo/Lippe. Die Vollapprobation wurde mir am 15. 2. 1966 erteilt.

Jetzt bin ich als Assistent in einer Allgemeinpraxis tätig.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten

in Marburg: Beckmann, Berendes, Bock, Braun-Falco, Bücher, Dimroth, Exner, Förster, Gedigk, Hartmann, Hensel, Heuser, Hildebrandt, Hornung, Huber, Jakob, Linneweh, Lübbers, von Manger-König, Mahr, Mattes, du Mesnil, Meyer, Müller, Neubauer, Niessing, Petry, Pirson, Schmid, Schmitz, Schwaiger, Seidel, Siegert, Siess, Stender, Straub, Streicher, Walcher, Wendt.

in Freiburg: Fischer, Fleckenstein, Goerttler, Holzer, Keller.

in Kiel: Anschütz, Doerr, Eufinger, Hertz, Hörmann, Philipp, Reinwein, Wanke.

in Heidelberg: Bauer, Eichler, Friese, Matthes, Randerath, Runge, Schönfeld, Tellenbach, Walch.